

## ⑪ 公開特許公報 (A)

昭58—83677

⑫ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 215/38  
A 61 K 31/495  
C 07 D 215/40

識別記号  
A B S

府内整理番号  
6675—4C  
6675—4C  
6675—4C

⑬ 公開 昭和58年(1983)5月19日  
発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 50 頁)

## ④ カルボスチリル誘導体

② 特願 昭56—181360

② 出願 昭56(1981)11月11日

② 発明者 富永道明

徳島市応神町吉成字轟21番地の3

② 発明者 楊永雄

徳島市川内町加賀須野463番地の10

② 発明者 小川英則

徳島市川内町加賀須野463番地の10

② 発明者 中川量之

徳島市川内町大松774番地の1

② 出願人 大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町2丁目9番地

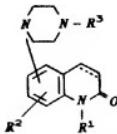
② 代理人 弁理士 三枝英二 外2名

## 明細書

発明の名称 カルボスチリル誘導体

特許請求の範囲

① 一般式



[式中 R<sup>1</sup> は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基又はフェニル低級アルキル基を示す。R<sup>2</sup> は水素原子又は低級アルコキシ基を示す。R<sup>3</sup> は水素原子、低級アルカノイル基、フロイル基、ビリジカルボニル基、低級アルカンスルホニル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるフェニルスルホニ

ル基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、フェニルカルボニル基、フェニル低級アルキル基又はフェニル低級アルカノイル基を示す。上記フェニルカルボニル基、フェニル低級アルキル基及びフェニル低級アルカノイル基のフェニル環上には低級アルコキシ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、水酸基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルオキシ基及び低級アルカノイルオキシ基なる群から選ばれた基を1～3個又は低級アルキレンジオキシ基を置換基として有していてもよい。カルボスチリル骨格の3位と4位との炭素間結合は一重結合又は二重結合を示す。]

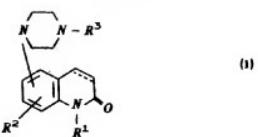
で表わされるカルボスチリル誘導体及びその塩。

発明の詳細な説明

本発明は新規なカルボスチリル誘導体に関する。

本発明のカルボスチリル誘導体は文献未載の新

複合化合物であつて、下記一般式で表わされる。



[式中  $R^1$  は水素原子、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基又はフェニル低級アルキル基を示す。 $R^2$  は水素原子又は低級アルコキシ基を示す。 $R^3$  は水素原子、低級アルカノイル基、フロイド基、ビリジルカルボニル基、低級アルカンスルホニル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるフェニルスルホニル基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、フェニルカルボニル基、フェニル低級アルキル基又はフェニル低級アルカノイル基を示す。上記フェニ

体的には次々次の通りである。

低級アルキル基としては、メチル、エチル、ブロピル、イソブロピル、ブチル、*tert*-ブチル、イソブチル、ヘキシル基等の炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝状のアルキル基を例示できる。

低級アルケニル基としては、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチルアリル、2-ベンチニル、2-ヘキセニル基等の炭素数 2 ~ 6 の直鎖又は分枝状のアルケニル基を例示できる。

低級アルキニル基としては、エチニル、2-ブロピニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-ブロピニル、2-ベンチニル、2-ヘキシニル基等の炭素数 2 ~ 6 の直鎖又は分枝状のアルキニル基を例示できる。

フェニル低級アルキル基としては、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1,1-

ルカルボニル基、フェニル低級アルキル基及びフェニル低級アルカノイル基のフェニル環上には低級アルコキシ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、水酸基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルオキシ基及び低級アルカノイルオキシ基なる群から選ばれた基を 1 ~ 3 個又は低級アルキレンジオキシ基を置換基として有していてもよい。カルボスチリル骨格の 3 位と 4 位との炭素間結合は一重結合又は二重結合を示す。]

上記一般式(I)で表わされる本発明の化合物は、心筋の収縮を増加させる作用（陽性変力作用）及び冠血流量増加作用を有し、例えばうつ血性心不全等の心臓疾患の治療のための強心剤として有用である。殊に本発明の化合物は心拍数を増加させないか又はその増加の程度が僅かであるという特徴を有するものである。

上記一般式(I)において示される各基は、より具

ジメチル-2-フェニルエチル、5-フェニルベンチル、6-フェニルヘキシル、2-メチル-3-フェニルブロピル基等のアルキル部分の炭素数が 1 ~ 6 の直鎖又は分枝状のアルキル基であるフェニルアルキル基を例示できる。

低級アルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、ブロボキシ、イソブロボキシ、ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ベンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等の炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝状のアルコキシ基を例示できる。

低級アルカノイル基としては、ホルミル、アセチル、ブロビオニル、ブチリル、イソブチリル、ベンタノイル、*tert*-ブチルカルボニル、ヘキサノイル基等の炭素数 1 ~ 6 の直鎖又は分枝状のアルカノイル基を例示できる。

ハロゲン原子としては、弗素、塩素、溴素及び水素原子を示す。

低級アルキレンジオキシ基としては、メチレン

ジオキシ、エチレンジオキシ、トリメチレンジオキシ基等の炭素数1～4の直鎖又は分枝状のアルキレンジオキシ基を例示できる。

フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、水酸基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルチオ基及び低級アルカノイルオキシ基なる群から選ばれた基を1～3個又は低級アルキレンジオキシ基を有するフェニルカルボニル基としては、2-クロルベンゼンゾイル、3-クロルベンゼンゾイル、4-クロルベンゼンゾイル、2-フルオロベンゼンゾイル、3-フルオロベンゼンゾイル、4-フルオロベンゼンゾイル、2-ブロムベンゼンゾイル、3-ブロムベンゼンゾイル、4-ブロムベンゼンゾイル、2-ヨードベンゼンゾイル、4-ヨードベンゼンゾイル、3,5-ジクロルベンゼンゾイル、2,6-ジクロルベンゼンゾイル、3,4-ダクロルベンゼンゾイル、3,4-ジフルオロベンゼンゾイル、3,5-ジブロムベンゼンゾイル、

3,4,5-トリクロルベンゼンゾイル、2-メチルベンゼンゾイル、3-メチルベンゼンゾイル、4-メチルベンゼンゾイル、2-エチルベンゼンゾイル、3-エチルベンゼンゾイル、4-エチルベンゼンゾイル、3-イソプロピルベンゼンゾイル、4-ヘキシルベンゼンゾイル、3,4-ジメチルベンゼンゾイル、2,5-ジメチルベンゼンゾイル、3,4,5-トリメチルベンゼンゾイル、2-メトキシベンゼンゾイル、3-メトキシベンゼンゾイル、4-メトキシベンゼンゾイル、2-エトキシベンゼンゾイル、3-エトキシベンゼンゾイル、4-エトキシベンゼンゾイル、4-イソプロポキシベンゼンゾイル、4-ヘキシルオキシベンゼンゾイル、3,4-ジメトキシベンゼンゾイル、3,4,5-トリメトキシベンゼンゾイル、2,5-ジメトキシベンゼンゾイル、2-ニトロベンゼンゾイル、3-ニトロベンゼンゾイル、4-ニトロベンゼンゾイル、2,4-ジニトロベンゼンゾイル、2-アミノベンゼンゾイル、3-アミノベンゼンゾイル、4-アミノベンゼンゾイル、2,4-ジアミノベン

ゼンゾイル、2-シアノベンゼンゾイル、3-シアノベンゼンゾイル、4-シアノベンゼンゾイル、2,4-ジシアノベンゼンゾイル、3,4-メチレンジオキシベンゼンゾイル、3,4-エチレンジオキシベンゼンゾイル、2,3-メチレンジオキシベンゼンゾイル、3-メチル-4-クロロベンゼンゾイル、2-クロル-6-メチルベンゼンゾイル、2-メトキシ-3-クロロベンゼンゾイル、2-ヒドロキシベンゼンゾイル、3-ヒドロキシベンゼンゾイル、4-ヒドロキシベンゼンゾイル、3,4-ジヒドロキシベンゼンゾイル、3,4,5-トリヒドロキシベンゼンゾイル、2-ホルミルアミノベンゼンゾイル、3-アセチルアミノベンゼンゾイル、4-アセチルアミノベンゼンゾイル、2-アセチルアミノベンゼンゾイル、3-ブロビオニルアミノベンゼンゾイル、4-ブチリルアミノベンゼンゾイル、2-イソブチリルアミノベンゼンゾイル、3-ベンタノイルアミノベンゼンゾイル、3-*tert*-ブチルカルボニルアミノベンゼンゾイル、4-ヘキサノイルアミノベンゼンゾイル、2,6-ジアセチ

ルアミノベンゼンゾイル、2-メチルチオベンゼンゾイル、3-メチルチオベンゼンゾイル、4-メチルチオベンゼンゾイル、2-エチルチオベンゼンゾイル、3-エチルチオベンゼンゾイル、4-エチルチオベンゼンゾイル、3-イソプロピルチオベンゼンゾイル、4-ヘキシルチオベンゼンゾイル、3,4-ジメチルチオベンゼンゾイル、2,5-ジメチルチオベンゼンゾイル、3,4,5-トリメチルチオベンゼンゾイル、2-ホルミルオキシベンゼンゾイル、3-アセチルオキシベンゼンゾイル、4-アセチルオキシベンゼンゾイル、2-ブロビオニルオキシベンゼンゾイル、4-ブチリルオキシベンゼンゾイル、2-イソブチリルオキシベンゼンゾイル、3-ベンタノイルオキシベンゼンゾイル、3-*tert*-ブチリルオキシベンゼンゾイル、4-ヘキサノイルオキシベンゼンゾイル、3,4-ジアセチルオキシベンゼンゾイル、3,4,5-トリアセチルオキシベンゼンゾイル等のフェニル環上に置換基として炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルコキシ

基、ハロゲン原子、炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルキル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、水酸基、炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルカノイルアミノ基、炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルキルチオ基、炭素数及び1～6の直鎖又は分枝状のアルカノイルオキシ基なる群から選ばれた基を1～3個又は炭素数1～4のアルキレンジオキシ基を有するフェニルカルボニル基を例示できる。

低級アルカンスルホニル基としては、メタヌルホニル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、イソプロパンスルホニル、ブタンスルホニル、*tert*-ブタンスルホニル、ベンタンスルホニル、ヘキサンスルホニル基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルキル基を有するスルホニル基を例示できる。

低級アルコキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシ

カルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブロキシカルボニル、*tert*-ブロキシカルボニル、ベンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルコキシ基を有するカルボニル基を例示できる。

低級アルコキシカルボニル低級アルキル基としては、メトキシカルボニルメチル、3-メトキシカルボニルプロピル、4-エトキシカルボニルプロピル、6-ブロポキシカルボニルヘキシル、5-イソプロポキシカルボニルベンチル、1,1-ジメチル-2-ブロキシカルボニルエチル、2-メチル-3-*tert*-ブロキシカルボニルプロピル、2-ベンチルオキシカルボニルエチル、ヘキシルオキシカルボニルメチル基等のアルコキシ部分の炭素数が1～6及びアルキル部分の炭素数が1～6であるアルコキシカルボニルアルキル基を例示できる。

フェニル環上に置換基として低級アルキル基を

有することのあるフェニルスルホニル基としては、フェニルスルホニル、p-トルエンスルホニル、2-メチルフェニルスルホニル、3-エチルフェニルスルホニル、4-ブロピルフェニルスルホニル、2-ブチルフェニルスルホニル、3-*tert*-ブチルフェニルスルホニル、4-ベンチルフェニルスルホニル、2-ヘキシルフェニルスルホニル基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルキル基を置換基として有することのあるフェニルスルホニル基を例示できる。

フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基、低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、水酸基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルチオ基及び低級アルカノイルオキシ基なる群から選ばれた基を1～3個又は低級アルキレンジオキシ基を有するフェニル低級アルキル基としては、2-クロルベンジル、2-(3-クロロ-4-クロロフェニル)エチル、1-(4-クロ

ルフェニル)エチル、3-(2-フルオロフェニル)ブロピル、4-(3-フルオロフェニル)ブチル、1,1-ジメチル-2-(4-フルオロフェニル)エチル、5-(2-ブロムフェニル)ベンチル、6-(3-ブロムフェニル)ヘキシル、2-メチル-3-(4-ブロムフェニル)ブロピル、3-ヨードベンジル、2-(4-ヨードフェニル)エチル、1-(3,5-ジクロルフェニル)エチル、2-(3,4-ジクロルフェニル)エチル、3-(2,6-ジクロルフェニル)ブロピル、4-(3,4-ジクロルフェニル)ブチル、1,1-ジメチル-2-(3,4-ジフルオロフェニル)エチル、5-(3,5-ジブロムフェニル)ベンチル、6-(3,4,5-トリクロルフェニル)ヘキシル、4-メチルベンジル、2-(2-メチルフェニル)エチル、1-(3-メチルフェニル)ブロピル、4-(2-エチルフェニル)ブチル、5-(4-エチルフェニル)ベ

ンチル、6-(3-イソプロピルフェニル)ヘキシル、2-メチル-3-(4-ヘキシルフェニル)プロピル、2-(3,4-ジメチルフェニル)エチル、2-(2,5-ジメチルフェニル)エチル、2-(3,4,5-トリメチルフェニル)エチル、4-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、3,4,5-トリメトキシベンジル、1-(3-メトキシフェニル)エチル、2-(2-メトキシフェニル)エチル、3-(2-エトキシフェニル)プロピル、4-(4-エトキシフェニル)ブチル、5-(3-エトキシフェニル)ベンチル、6-(4-イソプロポキシフェニル)ヘキシル、1,1-ジメチル-2-(4-ヘキシルオキシフェニル)エチル、2-メチル-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピル、2-(3,4-ジメトキシフェニル)エチル、2-(3,4-ジエトキシフェニル)エチル、2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エチル、1-(2,5-ジメトキシフェニル)エチ

ル、3-ニトロベンジル、1-(2-ニトロフェニル)エチル、2-(4-ニトロフェニル)エチル、3-(2,4-ジニトロフェニル)プロピル、4-(2-アミノフェニル)ブチル、5-(3-アミノフェニル)ベンチル、6-(4-アミノフェニル)ヘキシル、(2,4-ジアミノ)ベンジル、2-シアノベンジル、1,1-ジメチル-2-(3-シアノフェニル)エチル、2-メチル-3-(4-シアノフェニル)プロピル、2,4-ジシアノベンジル、3,4-メチレンジオキシベンジル、3,4-エチレンジオキシベンジル、2,3-メチレンジオキシベンジル、2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)エチル、1-(3,4-エチレンジオキシフェニル)エチル、3-メチル-4-クロルベンジル、2-クロル-6-メチルベンジル、2-メトキシ-3-クロルベンジル、2-ヒドロキシベンジル、2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)エチル、1-(3,4-ジヒドロキシフェニル)

エチル、2-(3-ヒドロキシフェニル)エチル、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピル、6-(3,4-ジヒドロキシフェニル)ヘキシル、3,4-ジヒドロキシベンジル、3,4,5-トリヒドロキシベンジル、2-ホルミルアミノベンジル、3-アセチルアミノベンジル、3-(2-アセチルアミノフェニル)プロピル、4-(4-アセチルアミノフェニル)ブチル、2-ブロビオニルアミノベンジル、3-(3-ブチリルアミノフェニル)プロピル、4-(4-イソブチリルアミノフェニル)ブチル、5-(2-エチル-1-ブチカルボニルアミノフェニル)ベンチル、6-(3-ベンタノイルアミノフェニル)ヘキシル、(2,4-ジアセチルアミノ)ベンジル、4-メチルチオベンジル、2-(2-メチルチオフェニル)エチル、1-(3-メチルチオフェニル)エチル、3-(3-エチルチオフェニル)プロピル、4-(2-エチルチオフェニル)ブチル、5-(4-エチルチオ

フェニル)ベンチル、6-(3-イソプロピルチオフェニル)ヘキシル、2-メチル-3-(4-ヘキシルチオフェニル)プロピル、2-(3,4-ジメチルチオフェニル)エチル、2-(2,5-ジメチルチオフェニル)エチル、2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)エチル、4-アセチルオキシベンジル、3,4-アセチルオキシベンジル、3,4,5-トリアセチルオキシベンジル、1-(3-アセチルオキシフェニル)エチル、2-(2-アセチルオキシフェニル)エチル、3-(2-ブロビオニルオキシフェニル)プロピル、4-(4-ベンタノイルオキシフェニル)ブチル、5-(3-ブロビオニルオキシフェニル)ベンチル、6-(4-イソブチリルオキシフェニル)ヘキシル、1,1-ジメチル-2-(4-ヘキサノイルオキシフェニル)エチル、3-ブチリルオキシベンジル基等のフェニル環上に置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルコキシ基、炭素数1

～6の直鎖又は分枝状のアルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、水酸基、炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルカノイルアミノ基、炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルキルチオ基及び炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルカノイルオキシ基なる群から選ばれた基を1～3個又は炭素数1～4の直鎖又は分枝状のアルキレンジオキシ基を有することのあるフェニル基を有する炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルキル基を例示できる。

低級アルカノイルアミノ基としては、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、イソブチリルアミノ、ベンタノイルアミノ、*tert*-ブチルカルボニルアミノ、ヘキサノイルアミノ基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルカノイルアミノ基を例示できる。

低級アルキルチオ基としては、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブ

チルチオ、*tert*-ブチルチオ、ベンチルチオ、ヘキシルチオ基等の炭素数1～6を有する直鎖又は分枝状のアルキルチオ基を例示できる。

低級アルカノイルオキシ基としては、ホルミルオキシ、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ベンタノイルオキシ、*tert*-ブチルカルボニルオキシ、ヘキサノイルオキシ基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝状のアルカノイルオキシ基を例示できる。

フェニル低級アルカノイル基としては2-フェニルアセチル、3-フェニルプロピオニル、4-フェニルブチリル、2-フェニルブチリル、6-フェニルヘキサノイル、2-フェニルプロピオニル、3-フェニルブチリル、4-フェニル-3-メチルブチリル、5-フェニルベンタノイル、2-メチル-3-フェニルプロピオニル基等のアルカノイル部分の炭素数が1～6の直鎖又は分枝状のアルカノイル基を例示できる。

フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基、低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、水酸基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルチオ基、及び低級アルカノイルオキシ基なる群から選ばれた基を1～3個又は低級アルキレンジオキシ基を有するフェニル低級アルカノイル基としては、2-(2-クロルフェニル)アセチル、2-(3-クロルフェニル)アセチル、2-(4-クロルフェニル)アセチル、3-(2-フルオロフェニル)プロピオニル、4-(3-フルオロフェニル)ブチリル、2-(4-フルオロフェニル)アセチル、5-(2-ブロムフェニル)ベンタノイル、6-(3-ブロムフェニル)ヘキサノイル、2-メチル-3-(4-ブロムフェニル)プロパノイル、2-(3-ヨードフェニル)アセチル、2-(4-ヨードフェニル)アセチル、2-(3,5-ジクロルフェニル)アセチル、2-(3,4-ジクロルフェニル)アセチ

ル、3-(2,6-ジクロルフェニル)プロピオニル、4-(3,4-ジクロルフェニル)ブチリル、2-(3,4-ジフルオロフェニル)アセチル、5-(3,5-ジブロムフェニル)ベンタノイル、6-(3,4,5-トリクロルフェニル)ヘキサノイル、2-(4-メチルフェニル)アセチル、2-(2-メチルフェニル)アセチル、2-(3-メチルフェニル)アセチル、3-(3-エチルフェニル)プロピオニル、4-(2-エチルフェニル)ブチリル、5-(4-エチルフェニル)ベンタノイル、6-(3-イソプロピルフェニル)ヘキサノイル、2-メチル-3-(4-ヘキシルフェニル)プロピオニル、2-(3,4-ジメチルフェニル)アセチル、2-(2,5-ジメチルフェニル)アセチル、2-(3,4,5-トリメチルフェニル)アセチル、2-

- (3-メトキシフェニル)アセチル、2-(2-メトキシフェニル)アセチル、3-(2-エトキシフェニル)プロピオニル、4-(4-エトキシフェニル)ブチリル、5-(3-エトキシフェニル)ベンタノイル、6-(4-イソプロポキシフェニル)ヘキサノイル、2-(4-ヘキシルオキシフェニル)アセチル、2-メチル-3-(3,4-ジメトキシフェニル)プロピオニル、2-(3,4-ジエトキシフェニル)アセチル、2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)アセチル、2-(2,5-ジメトキシフェニル)アセチル、2-(3-ニトロフェニル)アセチル、2-(2-ニトロフェニル)アセチル、2-(4-ニトロフェニル)アセチル、3-(2,4-ジニトロフェニル)プロピオニル、4-(2-アミノフェニル)ブチリル、5-(3-アミノフェニル)ベンタノイル、6-(4-アミノフェニル)ヘキサノイル、(2,4-

-トリヒドロキシフェニル)アセチル、2-(2-ボルミルアミノフェニル)アセチル、2-(3-アセチルアミノフェニル)アセチル、3-(2-アセチルアミノフェニル)プロピオニル、4-(4-アセチルアミノフェニル)ブチリル、2-(2-プロピオニルアミノフェニル)アセチル、3-(3-ブチリルアミノフェニル)プロピオニル、4-(4-イソブチリルアミノフェニル)ブチリル、5-(2-tert-ブチルカルボニルアミノフェニル)ベンタノイル、6-(3-ベンタノイルアミノフェニル)ヘキサノイル、2-(2,4-ジアセチルアミノフェニル)アセチル、2-(4-メチルオキシフェニル)アセチル、2-(2-メチルテオフェニル)アセチル、2-(3-メチルテオフェニル)アセチル、3-(3-エチルテオフェニル)プロピオニル、4-(2-エチルテオフェニル)ブチリル、5-(4-エチルテオフェニル)ベンタノイル、6-(3-イソラブ

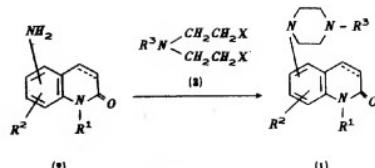
-ジアミノ)フェニルアセチル、2-シアノフェニルアセチル、2-(3-シアノフェニル)アセチル、2-メチル-3-(4-シアノフェニル)プロピオニル、2-(2,4-ジシアノフェニル)アセチル、2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)アセチル、2,3-メチレンジオキシフェニルアセチル、2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)アセチル、2-(3,4-エチレンジオキシフェニル)アセチル、2-(3-メチル-4-クロルフェニル)アセチル、2-(2-クロル-6-メチルフェニル)アセチル、2-(2-メトキシ-3-クロルフェニル)アセチル、2-(2-ヒドロキシフェニル)アセチル、2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)アセチル、2-(3-ヒドロキシフェニル)アセチル、3-(4-ヒドロキシフェニル)プロピオニル、6-(3,4-ジヒドロキシフェニル)ヘキサノイル、2-(3,4,5-

ルチオフェニル)ヘキサノイル、2-メチル-3-(4-ヘキシルチオフェニル)プロピオニル、2-(3,4-ジメチルチオフェニル)アセチル、2-(2,5-ジメチルチオフェニル)アセチル、2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)アセチル、2-(4-アセチルオキシフェニル)アセチル、2-(3,4-アセチルオキシフェニル)アセチル、2-(3,4,5-トリアセチルオキシフェニル)アセチル、2-(3-アセチルオキシフェニル)アセチル、2-(2-アセチルオキシフェニル)アセチル、3-(2-ブロピオニルオキシフェニル)プロピオニル、4-(4-ブロピオニルオキシフェニル)ブチリル、5-(3-ブロピオニルオキシフェニル)ベンタノイル、6-(4-イソブチリルオキシフェニル)ヘキサノイル、2-(4-ヘキサノイルオキシフェニル)アセチル、2-(4-ブチリルオキシフェニル)アセチル基等のフェニル環上に置換基として炭素数1~6の直鎖

又は分枝状のアルコキシ基、炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、水酸基、炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルカノイルアミノ基、炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルキルチオ基及び炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルカノイルオキシ基なる群から選ばれた基を1~3個又は炭素数1~4の直鎖又は分枝状のアルキレンジオキシ基を有することのあるフェニル基を有する炭素数1~6の直鎖又は分枝状のアルカノイル基を例示できる。

本発明の化合物は種々の方法により製造されるが、その好ましい一例を挙げれば下記反応行程式-1に示す方法により製造される。

## 反応行程式-1



(式中Xはハロゲン原子、低級アルカンスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基、アラルキルスルホニルオキシ基又は水酸基を示す。)

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びカルボスチリル骨格の3位と4位との炭素間結合は前記に同じ。】

一般式(3)において、Xで示されるハロゲン原子としては具体的には塩素、弗素、臭素及び溴素原子であり、低級アルカンスルホニルオキシ基としては具体的にはメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、イソプロパンスルホニルオキシ、プロパンスルホニルオキシ、ブタンスルホニ

ルオキシ、*tert*-ブタンスルホニルオキシ、ベンタансルホニルオキシ、ヘキサンスルホニルオキシ基等を例示でき、またアリールスルホニルオキシ基としては具体的にはフェニルスルホニルオキシ、4-メチルフェニルスルホニルオキシ、2-メチルフェニルスルホニルオキシ、4-ニトロフェニルスルホニルオキシ、4-メトキシフェニルスルホニルオキシ、3-クロルフェニルスルホニルオキシ、4-ナフチルスルホニルオキシ基等の置換又は未置換のアリールスルホニルオキシ基を例示でき、またアラルキルスルホニルオキシ基としては具体的にはベンジルスルホニルオキシ、2-フェニルエチルスルホニルオキシ、4-フェニルブチルスルホニルオキシ、4-メチルベンジルスルホニルオキシ、2-メチルベンジルスルホニルオキシ、4-ニトロベンジルスルホニルオキシ、4-メトキシベンジルスルホニルオキシ、3-クロルベンジルスルホニルオキシ、4-ナフチルメ

チルスルホニルオキシ基等の置換又は未置換のアラルキルスルホニルオキシ基を例示できる。

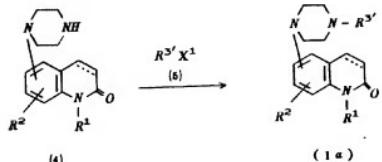
出発原料として一般式(1)の化合物のうちXがハロゲン原子、低級アルカンスルホニルオキシ基、アリールスルホニルオキシ基又はアラルキルスルホニルオキシ基を示す化合物を用いる場合には、一般式(2)の化合物と一般式(1)の化合物との反応は、一般に適当な不活性溶媒中塩基性総合剤の存在下又は不存在下にて行なわれる。用いられる不活性溶媒としては例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール等の低級アルコール類、酢酸、酢酸エチル、ジメチルスルホキシド、ジメチルオルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等を挙げることができる。また塩基性総合剤としては例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム

等の金属水酸化物、ナトリウムメテレート、ナトリウムエチレート等の金属アルコラート、ピリジン、トリエチルアミン等の第3級アミン等を挙げることができる。一般式(4)の化合物と一般式(3)の化合物との使用割合としては特に限定がなく広い範囲内で適宜選択すればよいが、前者に対して後者を通常少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル～5倍モル量用いるのがよい。該反応は通常40～120℃程度、好ましくは50～100℃にて行なわれ、一般に5～30時間程度で反応は終了する。

出発原料として一般式(4)の化合物のうちXが水酸基を示す化合物を用いる場合には、一般式(2)の化合物と一般式(3)の化合物との反応は、脱水総合剤の存在下無溶媒下又は適当な溶媒中にて行なわれる。使用される脱水総合剤としては例えばボリリン酸等の縮合リン酸類、正リン酸、焦リン酸、メタリン酸等のリン酸類、正亜リン酸等の亜リン

は常圧下及び加圧下のいずれても行ない得るが、常圧下にて反応を行なうのが好適である。上記反応は通常100～350℃程度、好ましくは125～255℃にて好適に進行し、一般に3～10時間程度で反応は終了する。尚上記反応においては一般式(3)の化合物を塩の形態で使用してもよい。

#### 反応行程式-2



[式中 R<sup>3'</sup> は低級アルカノイル基、フェニル環上に置換基として低級アルコキシ基、ハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、水酸基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルチオ基及び低級アルカノイルオキシ基なる群か

類、五酸化リン等の無水リン酸類、塩酸、硫酸、ホウ酸等の酸類、リン酸ナトリウム、ボロンホスフェート、リン酸第二鉄、リン酸アルミニウム等の金属リン酸塩類、活性アルミナ、重碳酸ナトリウム、ラネニーツケル等を挙げることができる。また使用される溶媒としては例えはジメチルホルムアミド、テトラリン等の高沸点溶媒を挙げることができる。一般式(2)の化合物と一般式(3)の化合物との使用割合としては特に限定がなく広い範囲内で適宜選択することができるが、通常前者に対して後者を等モル量程度以上、好ましくは等モル～2倍モル量用いるのがよい。脱水総合剤の使用量としては特に限定されず広範囲から適宜選択しえるが、一般式(2)の化合物に対して通常触媒量以上、好ましくは0.5～5倍モル量程度用いるのがよい。上記反応では有利な碳化反応を防止する目的で、不活性ガス気流中例えば二酸化炭素又は窒素気流中で反応を行なうのが望ましい。上記反応

ら過された基を1～3個又は低級アルキレンジオキシ基を有することのあるフェニルカルボニル基、フェニルアルカノイル基、フロイル基、ピリジルカルボニル基又は低級アルコキシカルボニル基を示す。X<sup>1</sup>は水酸基を示す。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びカルボスチリル骨格の3位と4位の炭素間結合は前記同じ。]

反応行程式-2で示される方法は一般式(4)で表わされるカルボスチリル誘導体と一般式(3)で表わされるカルボン酸とを通常のアミド結合生成反応にて反応させる方法である。アミド結合生成反応としては公知のアミド結合生成反応の条件を容易に適用することが出来る。例えば(4)混合酸無水物法即ちカルボン酸(4)にアルキルハロカルボン酸を反応させて混合酸無水物とし、これにアミン(4)を反応させる方法、即活性エステル法即ちカルボン酸(4)をアーニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、1-ヒドロキシベニソトリアツールエステル等の活性エステルとし、

これにアミン(4)を反応させる方法、(例)カルボダイミド法即ちカルボン酸(6)にアミン(4)をジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダツリール等の活性化剤の存在下に縮合させる方法、(Dその他他の方法としてカルボン酸(6)を無水酢酸等の脱水剤によりカルボン酸無水物としこれにアミン(4)を反応させる方法、カルボン酸(6)と低級アルコールとのエステルにアミン(4)を高圧高温下に反応させる方法、カルボン酸(6)の環ハロゲン化物即ちカルボン酸ハライドにアミン(4)を反応させる方法等を挙げることができる。

混合酸無水物法において用いられる混合酸無水物は通常のショツテン-バウマン反応により得られ、これを通常単離することなくアミン(4)と反応させることにより一般式(1a)の本発明化合物が製造される。ショツテン-バウマン反応は塩基性化合物の存在下に行われる。用いられる塩基性化合物としてはショツテン-バウマン反応に慣用の

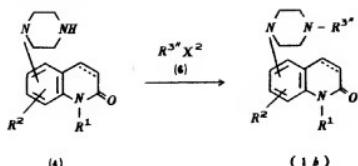
ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジオチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒などが挙げられる。混合酸無水物法において使用されるアルキルハロカルボン酸としてはクロロ酢酸メチル、ブロモ酢酸メチル、クロロ酢酸エチル、ブロモ酢酸エチル、クロロ酢酸イソブチル等が挙げられる。該法におけるカルボン酸(6)とアルキルハロカルボン酸とアミン(4)の使用割合は通常当モルづつ使用されるが、アミン(4)に対してアルキルハロカルボン酸及びカルボン酸(6)を1~1.5倍モル使用してもよい。

またカルボン酸ハライドにアミン(4)を反応させる方法を採用する場合、該反応は塩基性化合物の

化合物が用いられれば、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5(DBN)、1,5-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-5(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。該反応は-20~100℃好ましくは0~50℃において行われ、反応時間は5分~10時間好ましくは5分~2時間で行われる。得られた混合酸無水物とアミン(4)の反応は-20~150℃好ましくは10~50℃において行われ、反応時間は5分~10時間好ましくは5分~5時間の条件下に行われる。混合酸無水物法は一般に溶媒中で行われる。用いられる溶媒は混合酸無水物法に慣用の溶媒がいずれも使用可能であり、具体的には塩化メチレン、クロロホルム、

存在下適当な溶媒中にて行なわれる。用いられる塩基性化合物としては公知のものを広く使用でき、例えば上記ショツテン-バウマン反応に用いられる塩基性化合物のほかに水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等を挙げることができる。用いられる溶媒としては、例えば上記ショツテン-バウマン反応に用いられる溶媒のほかにメタノール、エタノール、ブロボノール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルブ、メチルセロソルブ等のアルコール類、ピリジン、アセトン等を挙げることができる。アミン(4)とカルボン酸ハライドとの使用割合としては特に限定がなく広い範囲内で適宜選択すればよいが、通常前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル~5倍モル量用いるのがよい。該反応は通常-20~180℃程度、好ましくは0~150℃にて行なわれ、一般に5分~30時間で反応は完結する。

反麻行標式 - 3



[式中  $R^3$ ] は低級アルカンスルホニル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基、フェニル環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるフェニルスルホニル基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基又はフェニル環上に置換基として低級アルコキシ基、低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、水酸基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルチオ基及び低級アルカノイルオキシ基なる群から選ばれた基を 1~9 個又は低級アルキレンジオキシ基を有することのあるフェニル低級

[式中  $R^3$  は低級アルコキシカルボニル基低級アルキル基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基又はフェニル環上に置換基として低級アルコキシ基、低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、水酸基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルチオ基及び低級アルカノイルオキシ基なる群から選ばれた基を 1 ~ 3 個もしくは低級アルキレンジオキシ基を有することのあるフェニル低級アルキル基を示す。 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$ 、 $X^2$  及びカルボスチリル骨格の 3 位と 4 位との炭素間結合は前記に同じ。]

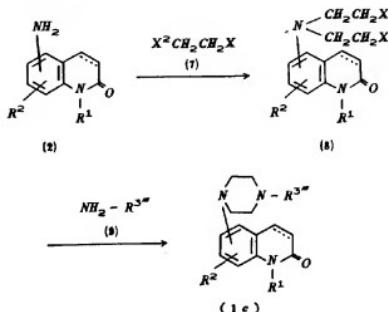
一般式(2)の化合物と一般式(1)の化合物の反応は塩基性化合物の存在下に行なわれる。使用される塩基性化合物としては公知のものを広く使用でき、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸銀等の無機塩基、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等のアル

アルキル基を示す。 $X^2$ はハロゲン原子を示す。

$R^1$ 、 $R^2$  及びカルボスチリル骨格の 3 位と 4 位との炭素間結合は前記に同じ。]

一般式(4)で表わされる化合物と一般式(5)で表わされる化合物との反応は、前記一般式(4)の化合物とカルボン酸ハライドとの反応と同様の条件下に行なわれる。

反腐行規式 - 4

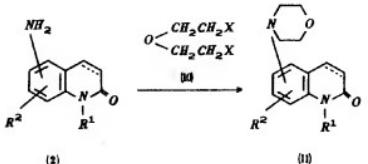


コラート、トリエチルアミン、ピリジン、*N,N*-ジメチルアニリン等の有機塩基が挙げられる。該反応は、無溶媒でもあるいは溶媒の存在下でも行なわれ、溶媒としては反応に悪影響を与えない不活性のものがすべて用いられ、例えばメタノール、エタノール、プロパンノール、エチレングリコール等のアルコール類、ジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノクライム、ジグライム等のエーテル類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。また該反応は汎化ナトリウム、汎化カリウム等の金属汎化物の存在下に行なうのが有利である。上記方法における一般式(1)の化合物と一般式(2)の化合物との使用割合は特に限定されず、広い範囲の

中から適宜に選択されるが、反応を無溶媒下に行なう場合には前者に対して後者を通常大過剰量、溶媒中で行なう場合には、通常前者に対して後者を2倍モル～10倍モル、好ましくは2倍モル～4倍モル量にて用いるのが望ましい。またその反応温度も特に限界されないが、通常室温～200℃程度、好ましくは50～160℃で行なわれる。

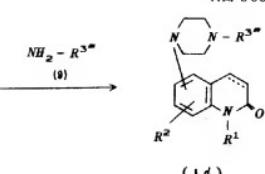
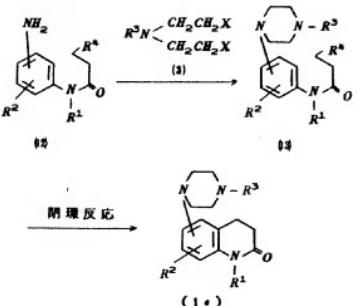
一般式(i)の化合物と一般式(ii)の化合物との反応は、前記一般式(ii)の化合物と一般式(iii)の化合物との反応と同様の条件下にて行なわれる。

反向行程式 - 5



式回の化合物と一般式回の化合物との使用割合としては各に限定されず広い範囲内で適宜選択すればよいが、通常前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル～2倍量モル量用いるのがよい。該反応は通常50～250℃程度、好ましくは150～200℃にて行なうのがよく、一般に1～2時間程度で反応は終了する。

### 反应行程式 - 6



〔式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3''}$ 、 $X$  及びカルボスチリル骨格の 3 位と 4 位との炭素間結合は前記に同じ。〕

一般式(2)の化合物と一般式(4)の化合物との反応は、前記一般式(2)の化合物と一般式(3)の化合物との反応と同様の条件下にて行なわれる。

一般式別の化合物と一般式別の化合物との反応は無溶媒下又は適当な溶媒中酸の存在下にて行なわれる。用いられる溶媒としては例えばテトラリシン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の高沸点溶媒を挙げることができる。酸としては例えば塩酸、硫酸、オクタエチル酸等を挙げることができる。一般

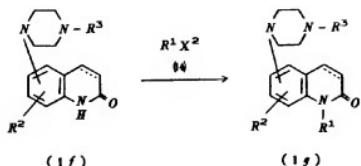
[式中  $R^*$  はハロゲン原子を示す。  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  は  $X$  は前記に同じ。]

一般式(2)の化合物と一般式(3)の化合物との反応は、前記一般式(2)の化合物と一般式(3)の化合物との反応と同様の条件下にて行なわれる。

一般式料の化合物の閉環反応は、一般にフリーラー・クラツ反応と呼ばれるものであり、この反応は溶媒中ルイス酸の存在下に行なわれる。この反応は通常使用される溶媒としてはとく種の反応に通常使用されるものが有利に用いられ、例えば二酸化炭素、ニトロベンゼン、クロルベンゼン、ジクロルメタン、ジクロルエタン、トリクロルエタン、テトラクロルエタン等が例示される。更にルイス酸も從来使用されているものが好適に用いられ、例えば塩化アルミニウム、塩化亜鉛、塩化鉄、塩化錫、三氯化硼素、三溴化硼素、溴硫酸等が使用され得る。ルイス酸の使用量は適宜に決定すればよいが、通常一般式料の化合物に対して2~6倍

モル程度、好ましくは3~4倍モル程度が用いられる。反応温度は適宜選択されるが通常20~120℃程度、好ましくは40~70℃程度とするのがよい。該反応の反応時間は原料、触媒、反応温度等により異なり一般には言えないが、通常0.5~6時間程度にて反応は終了する。

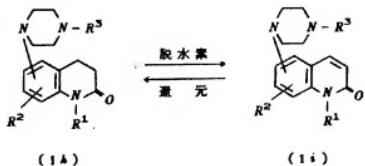
医医行规式 - 7



[式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X^2$  及びカルボスチリル骨格の 3 位と 4 位との炭素間結合は前記に同じ。但し  $R^1$  及び  $R^3$  は水素原子であつてはならない。]

一般式(1f)の化合物と一般式14の化合物との反応は、例えば塩基性化合物の存在下適当な溶媒

反应行程式 - 8



[文中  $R^1$ 、 $R^2$  及  $R^3$  以前記同上。]

一般式(1c)の化合物の収量には通常の接触量元条件が適用される。用いられる触媒としてはバラジウム、バラジウム-炭素、プラチナ、ラニニフケル等の金属を例示でも、斯かる金属を通常の触媒量で用いるのがよい。また用いられる溶媒としては例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、ジオキサン、丁二醇、ヘキサン、シクロヘキサン、酢酸エチル等を挙げることができる。該反応は常圧及び加圧下のいずれでも行なうことができるが、通常常圧~2.0 MPa、好

中にて行なうのがよい。ここで塩基性化合物としては例えば水素化ナトリウム、カリウム、ナトリウム、ナトリウムアミド、カリウムアミド等を挙げることができる。また溶媒としては例えはジオキサン、ジエチレンクリコールジメチルエーテル等のエーテル類、トルエン、キシレン等の芳香族脱水水素類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等を挙げることができる。一般式(1f)の化合物と一般式(1e)の化合物の使用割合としては特に限定がなく広い範囲内で適宜選択すればよいが、通常前者に対して後者を少なくとも等モル程度以上、好ましくは等モル～2倍モル程度用いるのがよい。該反応は通常0～70℃程度、好ましくは0℃～室温附近にて行なわれ、一般に0.5～1.2時間程度で反応は終了する。

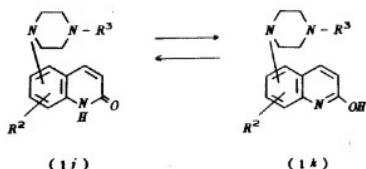
ましくは常圧～10 kPaにて行なうのがよい。  
また反応温度としては通常0～150°C程度、好  
ましくは常温～100°Cとするのがよい。

また一般式(14)の化合物の脱水素反応は、適當な溶媒中酸化剤を使用して行なわれる。用いられる酸化剤としては例えば2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンツキノン、クロラニル(2,3,5,6-テトラクロロベンツキノン)等のベンツキノン類、N-プロモコハク酸イミド、N-クロロコハク酸イミド、臭素等のハロサン化剤、二酸化セレン、バラジウム炭酸、バラジウム黒、酸化バラジウム、ラネニツケル等の水素化触媒等を挙げることができる。ハロサン化剤の使用量としては特に限定されず広い範囲から適宜選択すればよいが、通常一般式(14)の化合物に対して通常1~5倍モル量、好ましくは1~2倍モル量を使用するのがよい。また水素化触媒を用いる場合には通常の触媒量とするのがよい。触媒としてはジオキサン、

テトラヒドロフラン、メトキシエタノール、ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クメン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ブタノール、アミルアルコール、ヘキサノール等のアルコール類、酢酸等の極性プロトン溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の極性非プロトン溶媒類等を例示できる。該反応は通常室温～300℃、好みしくは室温～200℃にて行なわれ、一般に1～4時間程度で反応は終了する。

更に一般式(I)で表わされる本発明の化合物のうちR<sup>1</sup>が水素原子を示し且つカルボスチリル骨格の3位及び4位の族素間結合が二重結合である化合物は、下記反応行程式-9K示すようラクタム-ラクチム類の互変異性をとり得る。

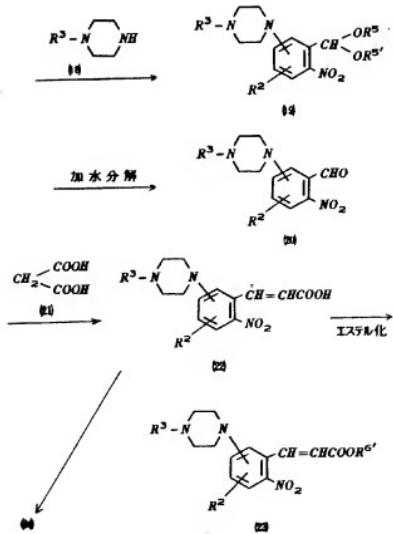
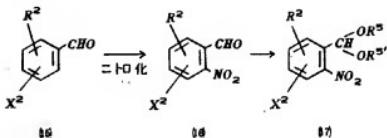
反腐行標式 - 9



[式中  $R^2$  及び  $R^3$  は前記に同じ。]

また一般式(i)で表わされる本発明の化合物は下記反応行程式-10に示す方法によつても製造される。

反应行程式 - 10



〔式中 $R^5$ 及び $R^{5'}$ は低級アルキル基を示す。 $R^5$ と $R^{5'}$ とはこれらが結合する酸素原子と共に互いに結合して低級アルキレンジオキシ基を形成してもよい。 $R^6$ は水素原子又は低級アルキル基を示す。〕

$R^6'$  は低級アルキル基を示す。 $R^1'$  は低級アルカノイル基を示す。 $\equiv$  は一重結合又は二重結合を示す。 $R^1$ 、 $R^6$  及び  $X^2$  は前記に同じ。]

一般式 $\alpha$ の化合物のニトロ化は、通常の芳香族化合物のニトロ化反応条件下で例えば無溶媒もしくは適当な不活性溶媒中ニトロ化剤を用いて行なわれる。不活性溶媒としては例えば酢酸、無水酢酸、濃硫酸等を、またニトロ化剤としては例えば発煙硝酸、濃硝酸、混酸（硝酸、発煙硝酸、リン酸又は無水酢酸と硝酸）、硝酸カリウム、硝酸ナトリウム等のアルカリ金属硝酸塩と硝酸等を夫々例示できる。上記ニトロ化剤の使用量は、原料化合物に対し等モル以上通常過剰量とすればよく、反応は有利には 0 ~ 室温付近で 1 ~ 4 時間で実施される。

一般式 $\beta$ の化合物のアルデヒド基のアセタール化反応は、適当な溶媒中、アセタール化剤と陳の存在下反応させることにより行なわれる。ここで

度で反応は終了する。

一般式 $\alpha$ の化合物と一般式 $\beta$ のビペラジン誘導体との反応は、溶媒の存在下行なうことが出来る。使用される溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン

(THF)、エチレンクリコールジメチルエーテル、ジエチルエーテル等のエーテル類、メチルビロリドン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ヘキサメチルリン酸トリエチルアミド等の極性溶剤を挙げることが出来る。上記反応は、より有利には塩基性化合物を脱離剤として用いて行つてもよい。該塩基性化合物としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムアミド、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、トリプロピルアミン等の第三級アミン、

使用される溶媒としては、反応に影響を与えないものであればいずれでもよく、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキサイド等が例示出来る。アセタール化剤としては、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、エチレンクリコール等のアルコール類、オルト辛酸エチル等のオルトエステル類が使用される。酸としては例えば塩酸、硫酸等の鉱酸類、バラトルエンスルホン酸等の有機酸等を挙げることが出来る。使用されるアセタール化剤の量としては、一般式 $\beta$ の化合物に対して、オルトエステル類を用いる場合は、少なくとも等モル、好ましくは 1 ~ 1.5 倍モル使用するのがよく、アルコール類を使用する場合は、少なくとも 2 倍モル、通常大過剰使用するのがよい。反応温度は、通常 0 ~ 50°C、好ましくは室温付近とするのがよく、30 分 ~ 5 時間程

ビリジン、キノリン等を例示できる。一般式 $\beta$ のビペラジン誘導体の使用量としては、一般式 $\beta$ の化合物に対して通常 1 ~ 10 倍モル量、好ましくは 3 ~ 7 倍モル量使用するのがよい。反応温度は通常 50 ~ 150°C、好ましくは 50 ~ 100°C とするのがよく、一般に 1.5 ~ 10 時間程度で反応は終了する。

一般式 $\beta$ の化合物の加水分解反応は、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類中、塩酸、硫酸等の鉱酸の存在下に、反応温度室温 ~ 溶媒の沸点温度にて、30 分 ~ 3 時間反応させることにより行なわれる。

一般式 $\beta$ の化合物とマロン酸剤との反応は、適当な溶媒中塩基性化合物の存在下に行なわれる。使用される溶媒としては、前記化合物 $\beta$ と同様の反応で使用される溶媒をすべて使用出来、それに加えて、ビリジン等の極性溶媒も使用出来る。該塩基性化合物としては、例えば炭酸カリウム、炭

酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムアミド、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、トリブロピルアミン、ビペリジン等の第三級アミン、ピリジン、キノリン等を例示できる。一般式 $\text{IV}$ の化合物とマロン酸剤の使用割合としては、一般式 $\text{IV}$ の化合物に対して、少なくとも等モル、通常 $2\sim7$ 倍モルを使用するのがよい。反応は通常 $0\sim200^\circ\text{C}$ 、好ましくは $70\sim150^\circ\text{C}$ 程度にて行なわれ、 $1\sim10$ 時間程度で反応は終了する。

一般式 $\text{IV}$ の化合物のエステル化反応は、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール等のアルコール類中、塩酸、硫酸等の酸又はチオニルクロライド、オキシ塩化リン、五塩化リン、三塩化リン等のハロゲン化剤の存在下、通常 $0\sim150^\circ\text{C}$ 、好ましくは $50\sim100^\circ\text{C}$ にて、 $1\sim10$ 時間程度で行なわれる。酸の使用量としては、一般式 $\text{IV}$ の化合物に対して通常 $1$

モルムアミド等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。使用される接触還元触媒としては、例えばパラジウム、パラジウム-錫、パラジウム-炭素、白金、塗化白金、亜クロム酸剤、ラネニツケル等が用いられる。触媒の使用量としては、一般式 $\text{IV}$ の化合物に対して $0.02\sim1.00$ 倍重量用いるのがよい。反応は通常 $-20\sim$ 室温附近、好ましくは $0\sim$ 室温附近、水素圧は $1\sim10$ 気圧で行なわれ、反応は $0.5\sim10$ 時間程度で終了する。また②の方法を用いる場合、鉄、亜鉛、錫もしくは塩化第一錫と塩酸、硫酸等の鉱酸、又は鉄、硫酸第一鉄、亜鉛もしくは錫と水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、塩化アンモニウム等の堿化物、アンモニア水、塩化アンモニウム等のアンモニウム塩との混合物が還元剤として用いられる。使用される不活性溶媒としては、例えば水、酢酸、メタノール、エタノール、ジオキサン等を例示できる。上記還元反応の条件として

~1.2倍モル量使用出来、またハロゲン化剤の使用量としては、一般式 $\text{IV}$ の化合物に対して少なくとも等モル、好ましくは $1\sim5$ 倍モル量使用するのがよい。

一般式 $\text{IV}$ 又は $\text{V}$ の化合物を還元して一般式 $\text{IV}$ の化合物を得る反応としては、例えば①適当な溶媒中接触還元触媒を用いて還元するか又は②適当な不活性溶媒中、金属もしくは金属塩と酸又は金属もしくは金属塩とアルカリ金属水酸化物、堿化物、アンモニウム塩等との混合物等を還元剤として用いて還元することにより行なわれる。①の接触還元を用いる場合、使用される溶媒としては、例えば水、酢酸、メタノール、エタノール、イソプロピノール等のアルコール類、ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、*N,N*-ジメチル

は用いられる還元剤によつて適宜選択すればよく、例えば塩化第一錫と塩酸とを還元剤として用いる場合有利には $0\sim$ 室温附近、 $0.5\sim10$ 時間程度反応を行なうのがよい。還元剤の使用量としては、原料化合物に対して少なくとも等モル量、通常は等モル~ $5$ 倍モル量用いられる。また①の方法において $50\sim150^\circ\text{C}$ 付近にて反応を行なうと、化合物側を経て一般式 $\text{IV}$ の化合物を直接得ることができる。

一般式 $\text{IV}$ の化合物のアシル化は、適当なアシル化剤を用いることにより行なわれる。ここでアシル化剤としては例えば酢酸等の低級アルカン酸、無水酢酸等の低級アルカン酸無水物、アセチルクロライド等の低級アルカン酸ハロゲン化物等を挙げることができる。アシル化剤として低級アルカン酸無水物又は低級アルカン酸ハロゲン化物を使用する場合、アシル化反応は塩基性化合物の存在下にて行なわれる。使用される塩基性化合物とし

ては例えば金属ナトリウム、金属カリウム等のアルカリ金属及びこれらアルカリ金属の水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩或いはビリジン、ピペリジン等の芳香族アミン化合物等が挙げられる。該反応は無溶媒もしくは溶媒中のいずれでも進行するが、通常は適當な溶媒を用いて行なわれる。溶媒としては例えばアセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、エーテル、ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、水等が挙げられる。アシル化剤は原料化合物に対して等モル～大過剰量の範囲内で用いられるが、一般には5～10倍モル用いるのがよい。また該反応は0～150℃で進行するが、一般には0～80℃で行なうのがよい。さらにまたアシル化剤として低級アルカン酸を使用する場合、反応系内に脱水剤として硫酸、塩酸等の硫酸やバラトルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、エタノスルホン酸等のスルホン酸類を添加し、好まし

くは50～120℃に反応温度を維持することによりアシル化反応は有利に進行する。

一般式 $I_4$ 又は四の化合物を環化して一般式 $II$ の化合物を得る反応は、適當な溶媒中、塩基性化合物又は酸、好ましくは酸の存在下又は非存在下に行なわれる。用いられる塩基性化合物としては、公知のものを広く使用出来、例えはトリエチルアミン、トリメチルアミン、ビリジン、ジメチルアミリン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノネン-5(DBN)、1,5-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセン-5(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水素化カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。酸としては、例えは塩酸、硫酸、堿化水素、硝酸、ポリリン酸等の無機酸、アートルエンスルホン酸、

エタノスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸等を例示できる。使用される溶媒としては、反応に影響を与えないものであればいずれも使用出来、例えはメタノール、エタノール、プロパンノール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルブ、メチルセロソルブ等のアルコール類、ビリジン、アセトン等を挙げることができる。塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジフェニルエーテル等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルリシントリアミド等の非プロトン性極性溶媒又はその混合溶媒などが挙げられる。該反応は、通常-20～150℃、好ましくは0～150℃にて行なわれ、反応は一般に5分～30時間で終了す

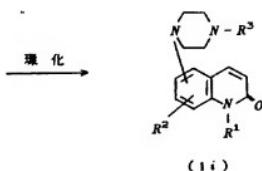
る。

また一般式 $(I_f)$ で表わされる本発明の化合物のうちフェニル環上の置換基がアミノ基を示す化合物は、フェニル環上の置換基がニトロ基を示す化合物を還元することにより容易に製造される。この還元には例えは芳香族ニトロ基を芳香族アミノ基に還元する通常の条件を採用でき、より具体的には亜硫酸ソーダ、亜硫酸ガス等の還元剤を用いる方法、パラジウム-炭素等の還元触媒を用いる接触還元法等を用いることができる。

上記一般式 $II$ で表わされる本発明の化合物のうち $R^2$ が水素原子を示す化合物は、対応する $R^2$ が低級アルコキシ基を示す化合物をエーテル分解することによつても製造される。このエーテル分解は例えは三臭化硼素、三弗化硼素、塩化アルミニウム等のルイス酸の存在下に行なわれる。斯かるルイス酸は原料化合物に対して通常過剰量用いるのがよい。また反応温度は通常-30℃～室温程

度である。

一般式(I)で表わされる本発明の化合物のうちR<sup>2</sup>が水酸基又はアミノ基を示す化合物は、対応するR<sup>3</sup>が低級アルカノイルオキシ基又は置換基として低級アルカノイル基を有するアミノ基を示す化合物をそれぞれ加水分解することによつても製造される。この加水分解は適当な溶媒中酸又は塩基性化合物の存在下にて行なわれる。溶媒としては例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、これらの混合溶媒等を挙げることができる。酸としては例えば塗酸、硫酸、臭化水素酸等の無機酸等を、また塩基性化合物としては例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物等をそれぞれ挙げることができる。該反応は通常室温～150℃、好ましくは80～120℃にて好適に進行し、一般に1～15時間程度で反応は終了す。



[式中 A は  $R^2CH=CH-$  (  $R^2$  は低級アルキル基又はハロゲン原子)、 $\frac{R^2O}{R^2O} > CH_2C-$  (  $R^2$  及び  $R^2$  は低級アルキル基) 又は  $CH \equiv C-$  を示す。  $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は前記に同じ。]

一般式 $\text{I}$ の化合物と一般式 $\text{II}$ の化合物との反応は、前記一般式 $\text{I}$ の化合物と一般式 $\text{II}$ の化合物と同様の反応条件下に行なわれる。

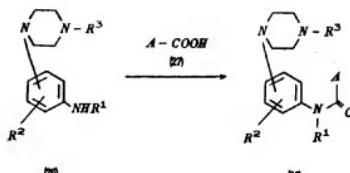
一般式側の化合物の環化は、酸の存在下無溶媒下で又は適当な溶媒中にて行なわれる。酸としては特に限定されず通常の無機酸や有機酸を広く使用でき、具体的には塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、塩化アルミニウム、三氯化鉄、四塩化

三

また一般式(1)で表わされる本発明の化合物のうち $R^3$ が低級アルカノイルアミノ基又は低級アルカノイルオキシ基を示す化合物は $R^3$ がアミノ基又は水酸基を示す化合物をアシル化することによっても製造される。このアシル化反応は、前記一般式(1)の化合物のアシル化と同様の反応条件下にて行なうのがよい。

一般式(1)の化合物は反応行程式-1-1に示す方法によつても製造される。

#### 反应回程式 = 1

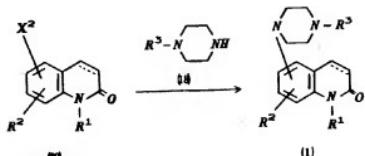


チタン等のルイス酸、チオ、酢酸、エタニスルホン酸、ピートルエンスルホン酸等の有機酸等を例示し得る。これらの酸のうちで塩酸、臭化水素酸、硫酸等が好ましい。斯かる酸の使用量としては、通常一般式鋼の化合物に対して少くとも等重量、好ましくは10～50倍重量の酸を用いるのがよい。また溶媒としては通常の不活性溶媒を広く使用でき、例えば水、メタノール、エタノール、ブロボノール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、アセトン、ジメチルスルホキシド、ジメチルボルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド等を例示できる。これらのうちで前記低級アルコール類、エーテル類、アセトン、ジメチルスルホキシド、ジメチルボルムアミド、ヘキサメチルリシン酸トリアミド等の水溶性溶媒が好ましい。該反

反応は通常0~100°C、好ましくは室温~60°Cにて行なわれ、通常5分~6時間程度で反応は終了する。

一般式(I)の化合物は反応行程式-12に示す方法によつても製造される。

#### 反応行程式-12



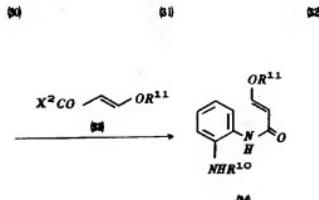
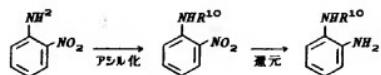
[式中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $X^2$  及びカルボスチリル骨格の3位と4位との炭素間結合は前記に同じ。]

一般式四の化合物と一般式四の化合物との反応は、一般に適當な不活性溶媒中、塩基性総合剤の存在下又は非存在下にて行なわれる。用いられる不活性溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、

該反応においては触媒として鋼粉を用いると反応是有利に進行する。

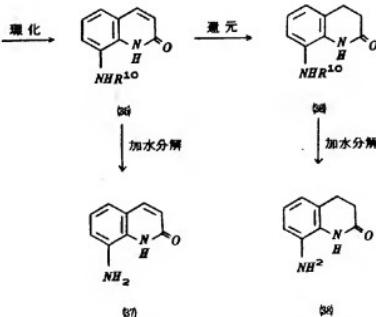
上記一般式(II)の化合物のうち  $R^1$  及び  $R^2$  が水素原子であるアミノ基が8位に置換した化合物(一般式四又は四の化合物)は下記反応行程式-13に示す方法によつても製造される。

#### 反応行程式-13



キシレン等の芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール、プロパンノール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルブ、メチルセロソルブ等のアルコール類、ピリジン、アセトン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリニアミド等を挙げることができる。また塩基性総合剤としては例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン等を挙げることができる。

一般式四の化合物と一般式四の化合物との使用割合としては特に規定がなく広い範囲内で適宜選択すればよいが、前者に対して後者を通常少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル~5倍モル量用いるのがよい。該反応は通常室温~180°Cにて行なわれ、好ましくは100~150°Cにて行なわれる。一般に3~30時間程度で反応は終了する。また



[式中  $R^{10}$  は低級アルカノイル基、 $R^{11}$  は低級アルキル基を示す。 $X^2$  は前記に同じ。]

一般式四の化合物のアシル化は、前記一般式四の化合物のアシル化と同様の反応条件下にて行なわれる。一般式四の化合物のニトロ基の還元は、前記一般式四又は四の還元と同様の反応条件下に行なわれる。一般式四の化合物と一般式四の化合物

との反応は、後者に対して前者を通常少くとも等モル、好ましくは1～5倍モル量用いる以外は、前記化合物(4)と化合物(6)との反応において化合物(6)としてカルボン酸ハライドを用いる反応と同様の条件下に行なえばよいが、塩基性化合物の非存在下でも反応は進行する。一般式4の化合物の環化反応は、前記一般式4の化合物の環化反応と同様の反応条件下に行なうことができる。一般式4又は前記のカルボスチリル誘導体の加水分解反応は、前記一般式(1)の化合物のうちR<sup>3</sup>が低級アルカノイルアミノ基を示す化合物の加水分解反応と同様の反応条件下に行なうことができる。

本発明の一式(1)で表わされるカルボスチリル誘導体は、医薬的に許容される酸を作用させることにより容易に酸付加塩とすることができます。試

ある。

一般式(1)の化合物は通常、一般的な医薬製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、增量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤などの稀釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)などがあげられる。錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸などの賦形剤、水、エタノール、プロパンノール、半シリツラ、ブドウ糖液、デンプン液、セラチン液液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドンなどを

膜としては例えは、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸、シウウ酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸等の有機酸を挙げることができる。

また本発明的一般式(1)で表わされるカルボスチリル誘導体のうち酸性基を有する化合物は、医薬的に許容される塩基性化合物を作用させることにより容易に塩を形成させることができる。該塩基性化合物としては例えは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム等を挙げることができる。

斯くて得られる各々の行程での目的化合物は、通常の分離手段により容易に単離精製することができる。該分離手段としては、例えは溶媒抽出法、精製法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー等を例示できる。

尚本発明は光学異性体も当然に包含するもので

ある。

の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カントン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ボリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖などの崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油などの崩壊抑制剤、第四級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウムなどの表面促進剤、グリセリン、デンプンなどの保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸などの吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレンクリコールなどの滑沢剤などが例示できる。さらに錠剤は必要に応じ通常の糊剤を施した錠剤、例えは糊衣錠、セラチン被包錠、腸溶被包錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができます。丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えはブドウ糖、

乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルクなどの賦形剤、アラビアゴム末、トランガント末、セラチン、エタノールなどの結合剤、ラミナランカンテンなどの崩壊剤などが例示できる。坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用でき、例えばポリエチレンクリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、セラチン、半合成クリセライドなどを挙げることができる。注射剤として調製される場合には、液剤および懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等強であるのが好ましく、これら液剤、乳剤および懸濁剤の形態に成形するに際しては、稀釈剤としてこの分野において慣用されているものをすべて使用でき、例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類などを挙げることが

れ、さらには必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは膜腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。

本発明の強心剤の投与量は用法、患者の年令、性別その他の条件、疾患の程度などにより適宜選択されるが、通常有効成分である一般式(I)の化合物の量は一日当たり体重1kg当たり約0.1~1.0gとするのがよい。また、投与単位形態中に有効成分を2~200mg含有せしめるのがよい。

以下に参考例及び実施例を挙げる。

#### 参考例 1

硫酸鐵500mgIC外部水溶混拌下に硫酸鉄29.3gを滴下し、さらIC=クロロベンズアルデヒド5.0gを5ml以下にて滴下する。室温にて1時間攪拌後、反応混合物を氷中に注入し、析出固体を採取する。析出固体を水洗浄、塩化メチレンに溶解し、塩化メチレン層を希奇性ソーダ水溶液にて洗い、さらに水洗後硫酸ナトリウムで乾燥し、溶

できる。なお、この場合等張性的溶液を調製するに充分な量の食塩、ブドウ糖あるいはクリセリンを強心剤中に含有せしめてよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤などを添加してもよい。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤などや他の医薬品を該治療剤中に含有せしめてよい。

本発明の強心剤中に含有されるべき一般式(I)の化合物の量はとくに限定されず広範囲に選択されるが、通常全組成物中1~7.0重量%、好ましくは1~3.0重量%である。

本発明の強心剤の投与方法にはとくに制限はなく、各種製剤形態、患者の年令、性別その他の条件、疾患の程度などに応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤およびカプセル剤の場合には経口投与される。また注射剤の場合には単独あるいはブドウ糖、アミノ酸などの通常の補液と混合して静脈内投与さ

れ、稀を留去する。62.3%の2-ニトロ-5-クロロベンズアルデヒドを得る。

mp 65~69°C

#### 参考例 2

2-ニトロ-5-クロロベンズアルデヒド1.00gをトルエン1000mlに溶解する。次にアートルエンスルホン酸1.0g及びオルトキ酸エチル87.8gを加え、室温にて1時間攪拌する。希奇性ソーダ水溶液にて中和し、トルエン層を水洗後無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮し、138gのオイル状の2-ニトロ-5-クロロベンズアルデヒドジエチルアセタールを得る。

#### 参考例 3

2-ニトロ-5-クロロベンズアルデヒドジエチルアセタール138gをDMF750mlに溶解し、無水ビペラジン250gを加え80°Cにて4時間間攪拌する。過剰のビペラジン及びDMFを減圧留去し、残渣に希奇性ソーダ水溶液を加え、溶

塩化メチレンにて抽出する。塩化メチレン層を水洗後、無酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去する。残渣にイソプロピルアルコール 85.0 ml を加え、溶解する。後 HCl 6.5 ml を加え、1時間加熱攪拌する。冷却後、析出結晶を採取する。9.3 g の 2-ニトロ-5-ビペラジニルベンズアルデヒド・塩酸塩を得る。

= p 195 ~ 201 °C

#### 参考例 4

2-ニトロ-5-ビペラジニルベンズアルデヒド・塩酸塩 4.7 g をピリジン 500 ml に溶解し、ピリジン 5.0 ml、マロン酸 100 mg を加え 5 時間加熱攪拌する。冷却後析出結晶を採取する。沪取した結晶にメタノール 1000 ml を加え 1 時間加熱攪拌する。冷却後沪取する。4.2 g の 2-ニトロ-5-ビペラジニルケイ皮膜を得る。

= p 229 ~ 237 °C

ムで乾燥する。溶媒を留去し、メチルアルコールを加え、加熱後冷却し、沪取する。DMP にて再結晶し、4.5 g の 2-ニトロ-5-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ビペラジニル]ベンズアルデヒドの黄色結晶を得る。

= p 196 ~ 198 °C

#### 参考例 7

2-ニトロ-5-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ビペラジニル]ベンズアルデヒド 4.0 g をピリジン 20 ml を加え、溶解し、マロン酸 2.1 g、ピリジン 0.4 ml を加え、80 °C にて 4 時間攪拌する。ピリジン及びピリジンを濾絞し、希塩酸水溶液にあけ、塩化メチレンにて抽出する。塩化メチレン層を水洗し、溶媒を濾絞する。残渣にメタノールを加え、冷却し、析出結晶を採取する。3.7 g の 2-ニトロ-5-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ビペラジニル]ケイ皮膜を得る。

#### 参考例 5

2-ニトロ-5-ビペラジニルケイ皮膜 1.0 g をエチルアルコール 100 ml に懸濁し、外部冰浴機条件下にオニコルクロライド 3 ml を滴下する。3 時間加熱攪拌する。エチルアルコール、オニコルクロライドを留去し、残渣にイソプロパノールを加え、加熱溶解し、冷却する。析出する黄色結晶を採取する。4.3 g の 2-ニトロ-5-ビペラジニルケイ皮膜エチルエステル塩酸塩を得る。

= p 210 ~ 220 °C

#### 参考例 6

2-ニトロ-5-ビペラジニルベンズアルデヒド 5.0 g を DMP 50 ml に懸濁し、トリエチルアミン 5 ml を加え、外部冰浴機条件下に 3,4-ジメトキシベンゾイルクロライド 4.4 g を DMP 20 ml に溶解した溶媒を滴下する。室温にて 2 時間攪拌し、和食塩水の中にあける。塩化メチレンにて抽出、塩化メチレン層を水洗後、無水硫酸ナトリウ

= p 197 ~ 202 °C

#### 参考例 8

2-ニトロ-5-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ビペラジノ]ケイ皮膜 1.2 g を濃塩酸 60 ml に溶解する。この中に塩化第一スズ 2.0 g を濃塩酸 40 ml に溶解した溶液を室温にて滴下する。2 時間攪拌後析出結晶を採取する。この結晶をメタノール 240 ml に溶解し、1.0 mol 命ソーダ水溶液にて中和し、析出結晶を沪取する。メタノール液を濾絞し、エタノールにて再結晶する。6.3 g の 2-アミノ-5-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ビペラジノ]ケイ皮膜を得る。

= p 168 ~ 170.5 °C

淡黄色粉末状晶

#### 参考例 9

2-アミノ-5-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ビペラジノ]ケイ皮膜 5.0 g をエタノール - 水混合溶媒に溶解し、5.0 g パラジウム炭素 0.5

を加え、常圧にて還元する。理論量の水素を吸収させた後、触媒を沪過し、エタノール-水を蒸発乾固する。クロロホルムに溶解し、シリカゲルクロマトにより分離し、1.5%の3-[2-アミノ-5-[4-(3,4-ジメトキシベンゼン)イリ]ビペラジノ]フェニル】プロピオニ酸を得る。

$\text{mp}$  98~101°C

#### 参考例 10

3-[2-アミノ-5-[4-(3,4-ジメトキシベンゼン)イリ]ビペラジノ]フェニル】プロピオニ酸4.4%を酢酸4.0mLに溶解し、無水酢酸1.1%を加え室温にて1時間攪拌する。酢酸を蒸発後、水を加える。析出結晶を沪取する。水洗後アセトニ-水の混合溶媒にて再結晶する。1.5%の3-[2-アミノアセチル-5-[4-(3,4-ジメトキシベンゼン)イリ]ビペラジノ]フェニル】プロピオニ酸を得る。

$\text{mp}$  78.5~80.5°C

1-アセチルアミノ-2-( $\beta$ -エトキシアクリロイルアミド)ベンゼン84.9%を得る。

#### 参考例 11

1-アセチルアミノ-2-( $\beta$ -エトキシアクリロイルアミド)ベンゼン84.9%を濃硫酸中に室温攪拌下欲々に加える。添加終了後室温にてさらに2時間攪拌する。反応混合物を多量の氷水中に注ぎ込み、析出晶を沪取し、8-アセチルアミノカルボスチリル49.5%を得る。

#### 参考例 12

8-アセチルアミノカルボスチリル15.0%をジオキサン300mLに懸濁し、10%Pd/C 2.0%を加え、70~80°C、常圧下に接触還元を行なう。反応終了後触媒を沪別し、溶媒を減圧除去して、8-アセチルアミノ-3,4-ジヒドロカルボスチリル14.3%を得る。

#### 参考例 13

8-アセチルアミノ-3,4-ジヒドロカルボス

#### 参考例 11

6-ニトロアニリン300%を無水酢酸6.20mLに溶解し、40~50°Cで3時間攪拌する。反応混合物を氷水中に注ぎ込み、析出晶を沪取し、乾燥する。得られる6-アセチルアミノニトロベンゼンをメタノール2.4mLに懸濁し、1.0%Pd/C 2.0%を加え、常温、常圧で接触還元を行なう。反応終了後触媒を沪別し、溶媒を減圧除去すると結晶が得られる。これをエタノールで洗浄し、得られる結晶を五酸化リン上で減圧乾燥して、6-アミノアセトアニリド24.8%を得る。

#### 参考例 12

6-アセチルアミノアニリン24.8%をジメチルホルムアミド1mLに溶解し、室温攪拌下に6-エトキシアクリル酸クロリド11.4%のジメチルホルムアミド400mL溶液を3.5時間要して滴下する。その後同温度にてさらに30分攪拌する。反応混合物を氷水中に注ぎ込み析出晶を沪取して

テリル11.8%を2.0%塩酸90mLに懸濁し、加熱還流下に1時間攪拌する。反応混合物を氷水中に注ぎ込み、5N-水酸化ナトリウムで中和し、さらに飽和重曹水を加えてpHを8とする。析出晶を沪取し、8-アミノ-3,4-ジヒドロカルボスチリル7.87%を得る。

#### 参考例 13

8-アセチルアミノカルボスチリル21.5%を2.0%塩酸190mLに懸濁し、加熱還流下に1時間攪拌する。反応混合物を氷水中に注ぎ込み、5N-水酸化ナトリウムで中和する。析出晶を沪取して、8-アミノカルボスチリル15.47%を得る。

#### 実施例 1

6-アミノ-3,4-ジヒドロカルボスチリル9.36%、ビス-( $\beta$ -プロモエチル)アミン・1臭化水素酸塩1.8%及びメタノール70mLの混合物を1.5時間攪拌還流する。冷却炭酸ナトリウム3.06%を加えて8時間攪拌還流する。冷却析

出する結晶を汎取する。メタノールで洗浄し、  
9.1 g の 6-(1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・臭化水素酸塩を得る。

=p 289~293°C (分解)

(メタノール-水)

#### 無色針状晶

##### 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	50.00	5.77	13.46
実測値(%)	49.95	5.82	13.50

実施例 1 と同様にして実施例 2 の化合物を得る。

#### 実施例 2

5-(1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1塩酸塩・1水和物  
=p 300°C 以上 (メタノール)

#### 無色針状晶

#### 実施例 3

6-アミノ-3,4-ジヒドロカルボスチリル

#### 実施例 4

6-[4-(4-メトキシベンジル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル  
=p 196~198°C (エタノール)

#### 無色針状晶

#### 実施例 5

5-[4-(p-トルエンスルホニル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル  
=p 302~304°C (ジメチルホルムアミド)

#### 無色粉末状晶

#### 実施例 6

6-(4-ブチル-1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1塩酸塩・1水和物  
=p 279~281°C (分解) (メタノール)

#### 実施例 7

5-(4-ベンツイル-1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル  
=p 248~251°C (エタノール)

9.36 g の N,N-(ジ-β-プロモエチル)-3,4-ジメトキシベンズアミド 18.3 g 及びメタノール 70 mL の混合物を 15 時間攪拌還流する。冷後炭酸カリウム 3.06 g を加えて 8 時間攪拌還流する。冷後析出する結晶を汎取する。メタノールで洗浄し、エタノール-クロロホルムで再結晶して 8.5 g の 6-[4-(3,4-ジメトキシベンジル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリルを得た。

=p 238~239.5°C

#### 無色粒状晶

##### 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	66.84	6.33	10.63
実測値(%)	66.71	6.51	10.52

実施例 3 と同様にして実施例 4~9 1 の化合物を得た。

#### 無色針状晶

#### 実施例 8

6-[4-(4-ベンツイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル  
=p 221~222.5°C (エタノール)

#### 淡黄色粒状晶

#### 実施例 9

5-[4-(3,4-ジメトキシベンジル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル  
=p 207~208°C (エタノール)

#### 無色粉末状晶

#### 実施例 10

5-[4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル  
=p 250~251.5°C (イソプロパノール)

#### 無色粒状晶

## 実施例 11

6 - [ 4 - ( 3,4,5 - トリメトキシベンツイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル

= p 180 ~ 182°C ( イソプロパノール )

無色粒状晶

## 実施例 12

6 - [ 4 - ( 4 - メトキシベンツイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル  
片水和物

= p 212 ~ 213°C ( メタノール )

無色針状晶

## 実施例 13

6 - [ 4 - ( 4 - アセチル - 1 - ピペラジニル ) - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル  
= p 203 ~ 205°C ( イソプロパノール )

淡黄茶色針状晶

= p 250 ~ 252°C ( メタノール )

無色粉末状晶

## 実施例 14

5 - [ 4 - ( 3,5 - ジクロルベンツイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル  
= p 255 ~ 257°C

( メタノール - クロロホルム )

無色針状晶

## 実施例 15

6 - [ 4 - ( 4 - ブロモベンツイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル  
= p 233 ~ 234.5°C

無色粒状晶 ( メタノール - クロロホルム )

## 実施例 16

5 - [ 4 - ( 4 - シアノベンツイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル  
= p 266 ~ 269°C

## 実施例 14

6 - [ 4 - フロイル - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル  
= p 206.5 ~ 207.5°C ( エタノール )

淡黄色粒状晶

## 実施例 15

6 - [ 4 - ( 2 - プロピニル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル  
= p 174 ~ 176°C ( イソプロパノール )

## 実施例 16

6 - [ 4 - ( 4 - クロルベンツイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル  
= p 233 ~ 235°C

淡黄色针状晶 ( メタノール )

## 実施例 17

5 - [ 4 - ( 3,4 - ジクロルベンツイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル

無色粒状晶 ( メタノール - クロロホルム )

## 実施例 21

6 - [ 4 - ( 4 - ニトロベンツイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル  
= p 235.5 ~ 236.5°C

( メタノール - クロロホルム )

黄色リン片状晶

## 実施例 22

6 - [ 4 - ( 3,5 - ジニトロベンツイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル  
= p 262 ~ 264°C

( メタノール - クロロホルム )

赤黑色针状晶

## 実施例 23

6 - [ 4 - ( 4 - アミノベンツイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル  
= p 244 ~ 246°C

## 淡黄色針状晶(エタノール)

## 実施例 2-4

5-[4-(4-ヒドロキシベンツイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

300℃以上(メタノール-クロロホルム)

## 無色粒状晶

## 実施例 2-5

6-[4-(3,4-メテレンジオキシベンツイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

=p 191~192.5℃(メタノール)

## 無色針状晶

## 実施例 2-6

5-[4-(4-メチルベンツイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

=p 239.5~240℃

(クロロホルム-エーテル)

## 実施例 3-0

5-[4-(2-プロピニル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

=p 225~226℃(クロロホルム)

## 淡黄色粉末状晶

## 実施例 3-1

6-[4-(2-ブチニル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

=p 242~245℃(分解)

## 実施例 3-2

1-ベンジル-6-[4-(3,4-ジメトキシベンツイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル・水和物

=p 131.5~132.5℃(エタノール)

## 黄色粉末状晶

## 実施例 3-3

1-アリル-5-[4-(3,4-ジメトキシベンツイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒド

## 無色粉末状晶

## 実施例 2-7

6-[4-(メタヌスルホニル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル  
=p 241.5~243℃

## 無色粒状晶(メタノール)

## 実施例 2-8

5-[4-エチル-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1塩酸塩  
=p 293~296℃(分解)(メタノール)

## 無色粒状晶

## 実施例 2-9

6-[4-アリル-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル  
=p 175~176℃  
(クロロホルム-エーテル)

## 無色リング片状晶

## カルボスチリル・水和物

=p 120~122℃(メタノール-エーテル)

## 無色粒状晶

## 実施例 3-4

1-(2-プロピニル)-6-[4-(3,4-ジメトキシベンツイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル  
=p 152~154℃(エタノール)

## 淡黄色針状晶

## 実施例 3-5

1-メチル-6-[4-(3,4-ジメトキシベンツイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル  
=p 146.5~147.5℃(イソプロパノール)

## 淡黄色粒状晶

## 実施例 3-6

8-メトキシ-6-[4-(3,4-ジメトキシベンツイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒ

## ドロカルボスチリル

 $\text{mp} \quad 162.5 \sim 163.5^\circ\text{C}$  (イソプロパノール)

## 無色針状品

## 実施例 37

6 - [ 4 - ( 3 - クロロベンジル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル

 $\text{mp} \quad 195 \sim 197.5^\circ\text{C}$ 

## 無色粒状品 (メタノール)

## 実施例 38

5 - [ 4 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル

 $\text{mp} \quad 219 \sim 220^\circ\text{C}$ 

(メタノール - クロロホルム)

## 無色針状品

## 実施例 39

5 - ( 4 - エトキシカルボニルメチル - 1 - ピペラジニル ) - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル

 $\text{mp} \quad 206 \sim 208^\circ\text{C}$  (メタノール)

ニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル - 1 塩酸塩

 $\text{mp} \quad 274 \sim 276^\circ\text{C}$  (分解) (メタノール)

## 無色粉末状品

## 実施例 44

6 - [ 4 - ( 4 - クロロベンジル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル

 $\text{mp} \quad 190 \sim 191.5^\circ\text{C}$ 

(クロロホルム - メタノール)

## 無色針状品

## 実施例 45

5 - [ 4 - ( 3,4 - ジクロロベンジル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル  
1 塩酸塩 - 1 水和物 $\text{mp} \quad 298.5 \sim 300^\circ\text{C}$  (分解) (メタノール)

## 無色粒状品

## 実施例 46

5 - [ 4 - ( 4 - ニトロベンジル ) - 1 - ピペ

## 無色针状品

## 実施例 40

5 - [ 4 - ( 4 - ホルミル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル

 $\text{mp} \quad 263 \sim 265^\circ\text{C}$ 

## 無色粒状品 (メタノール)

## 実施例 41

6 - ( 4 - エトキシカルボニル - 1 - ピペラジニル ) - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル

 $\text{mp} \quad 182.5 \sim 184^\circ\text{C}$ 

## 無色针状品 (イソプロパノール)

## 実施例 42

5 - [ 4 - ( 4 - メトキシベンジル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル

 $\text{mp} \quad 194 \sim 196^\circ\text{C}$  (メタノール)

## 無色针状品

## 実施例 43

6 - [ 4 - ( 2 - フェニチル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル

 $\text{mp} \quad 268 \sim 271^\circ\text{C}$  (分解) (メタノール)

## 淡黄色粉末状品

## 実施例 47

5 - [ 4 - ( 4 - アミノベンジル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル - 2 塩酸塩 - 1 水和物

 $\text{mp} \quad 224 \sim 227^\circ\text{C}$  (分解)

(メタノール - エーテル)

## 黄色粒状品

## 実施例 48

6 - [ 4 - ( 4 - メチルベンジル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル - 2 塩酸塩

 $\text{mp} \quad 272 \sim 273^\circ\text{C}$  (分解)

(メタノール - 水)

## 無色粉末状品

## 実施例 4-9

5 - [ 4 - ( 3,4 -ジメトキシベンジル ) - 1 - ビペラジニル ] - 3,4 -ジヒドロカルボスチリル  
ル・2塩酸塩

=p 270 ~ 272.5°C ( 分解 )

## 実施例 5-0

6 - ( 4 -エトキシカルボニル - 1 -ビペラジニル )カルボスチリル

=p 223 ~ 224°C ( メタノール )

黄色針状晶

## 実施例 5-1

6 - [ 4 - ( 3 -クロロベンジル ) - 1 - ビペラジニル ]カルボスチリル

=p 250.5 ~ 252°C

( メタノール - クロロホルム )

黄色粉末状晶

## 実施例 5-2

6 - [ 4 - ( 4 -クロロベンジル ) - 1 - ビ - 1 - ビペラジニル ]カルボスチリル

=p 249.5 ~ 250°C

( メタノール - クロロホルム )

黄色針状晶

## 実施例 5-6

6 - [ 4 - ( 4 -シアノベンジル ) - 1 - ビペラジニル ]カルボスチリル

=p 300 ~ 301°C ( 分解 )

( エタノール - クロロホルム )

黄色粉末状晶

## 実施例 5-7

6 - [ 4 - ( 3,4 -メテレンジオキシベンジル ) - 1 - ビペラジニル ]カルボスチリル

=p 266 ~ 267°C ( 分解 )

( メタノール - クロロホルム )

黄色粉末状晶

## 実施例 5-8

6 - [ 4 - ( 4 -ニトロベンジル ) - 1 - ビ

ペラジニル ]カルボスチリル

=p 265 ~ 266°C

( メタノール - クロロホルム )

黄色粉末状晶

## 実施例 5-3

6 - [ 4 - ( 4 -メトキシベンジル ) - 1 - ビペラジニル ]カルボスチリル

=p 230 ~ 233°C

( クロロホルム - メタノール )

黄色針状晶

## 実施例 5-4

6 - [ 4 - ( 3,4 -ジメトキシベンジル ) - 1 - ビペラジニル ]カルボスチリル

=p 265 ~ 266.5°C ( 分解 )

( メタノール - クロロホルム )

黄色粒状晶

## 実施例 5-5

6 - [ 4 - ( 3,4,5 -トリメトキシベンジル )

ペラジニル ]カルボスチリル

=p 265 ~ 266°C ( 分解 )

( メタノール - クロロホルム )

黄色針状晶

## 実施例 5-9

6 - [ 4 - ( 4 -アミノベンジル ) - 1 - ビペラジニル ]カルボスチリル

=p 287 ~ 290°C ( クロロホルム - メタノール )

黄色粉末状晶

## 実施例 6-0

6 - ( 4 -ベンジル - 1 - ビペラジニル )カルボスチリル

=p 264 ~ 265°C

( エタノール - クロロホルム )

黄色針状晶

## 実施例 6-1

5 - [ 4 - ( 4 -アセチルアミノベンジル ) - 1 - ビペラジニル ] - 3,4 -ジヒドロカルボス

## テリル

=p 300℃以上(クロロホルム-メタノール)

## 無色粉末状晶

## 実施例 6 2

6-[4-(4-ホルミル)-1-ビペラジニル]カルボスチリル

=p 286.5~288℃(メタノール)

## 黄色鱗片状晶

## 実施例 6 3

6-[4-(4-メチルオベンツイル)-1-ビペラジニル]カルボスチリル

=p 247.5~249.5℃

(クロロホルム-メタノール)

## 黄色針状晶

## 実施例 6 4

6-[4-(3-ピリジルカルボニル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

=p 250~252℃(エタノール)

## 実施例 6 8

8-[4-(4-クロロベンツイル)-1-ビペラジニル]カルボスチリル

=p 255.5~257℃

(エタノール-クロロホルム)

## 無色粉末状晶

## 実施例 6 9

8-[4-(3-クロロベンツイル)-1-ビペラジニル]カルボスチリル

=p 208~209℃(エタノール)

## 無色粒状晶

## 実施例 7 0

8-[4-(2-クロロベンツイル)-1-ビペラジニル]カルボスチリル

=p 239~240.5℃(エタノール)

## 無色針状晶

## 実施例 7 1

8-[4-(4-メトキシベンツイル)-1-

## 黄色針状晶

## 実施例 6 5

6-[4-(4-メトキシフェニルアセチル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

=p 266~268.5℃(メタノール)

## 黄色粉末状晶

## 実施例 6 6

6-[4-フェニルプロピオニル-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

=p 189.5~191℃

(クロロホルム-メタノール)

## 黄色粒状晶

## 実施例 6 7

8-[4-ベンツイル-1-ビペラジニル]カルボスチリル

=p 244~245℃(エタノール)

## 無色粉末状晶

## ビペラジニル]カルボスチリル

=p 208~210℃(エタノール)

## 無色鱗片状晶

## 実施例 7 2

8-[4-(3,4-ジメトキシベンツイル)-1-ビペラジニル]カルボスチリル

=p 197~198℃(エタノール-エーテル)

## 無色鱗片状晶

## 実施例 7 3

8-[4-(3,4-メチレンジオキシベンツイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

=p 195~197℃(エタノール)

## 無色粒状晶

## 実施例 7 4

8-[4-(3-クロロベンツイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

=p 152~154℃(エタノール)

## 無色鱗片状晶

実施例 7 5

8 - [ 4 - ( 3,4 - ジメトキシベンツイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル

= p 145 ~ 148°C ( エタノール )

## 無色鱗片状晶

実施例 7 6

8 - [ 4 - ( 4 - メチルチオベンツイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル

= p 178 ~ 179.5°C ( エタノール )

## 無色粒状晶

実施例 7 7

7 - [ 4 - ( 2 - クロロベンツイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル

= p 194 ~ 195.5°C ( メタノール )

## 無色针状晶

ル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル

= p 207 ~ 208°C ( エタノール )

## 無色粉末状晶

実施例 8 2.

7 - [ 4 - ( 4 - ニトロベンツイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル

= p 240 ~ 242°C

( クロロホルム - メタノール )

## 黄色粒状晶

実施例 8 3

7 - [ 4 - ( 3,4,5 - トリメトキシベンツイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル

= p 195 ~ 196.5°C ( メタノール )

## 無色簇状晶

実施例 8 4

7 - ( 4 - ベジツイル - 1 - ピペラジニル ) -

実施例 7 8

7 - [ 4 - ( 3 - クロロベンツイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル  
= p 136.5 ~ 138.5°C ( エタノール )

## 無色粉末状晶

実施例 7 9

7 - [ 4 - ( 4 - クロロベンツイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル  
= p 289 ~ 291°C  
( クロロホルム - メタノール )

## 無色粉末状晶

実施例 8 0

7 - [ 4 - ( 4 - メトキシベンツイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル  
= p 231 ~ 233°C ( エタノール )

## 無色针状晶

実施例 8 1

7 - [ 4 - ( 3,4 - メチレンジオキシベンツイル  
3,4 - ジヒドロカルボスチリル  
= p 264.5 ~ 265.5°C  
( クロロホルム - メタノール )

## 無色针状晶

実施例 8 5

7 - [ 4 - ( 3,4 - ジメトキシベンツイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル  
= p 118 ~ 120°C ( エタノール )

## 無色粒状晶

実施例 8 6

7 - [ 4 - ( 4 - メチルチオベンツイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル  
= p 258 ~ 260°C

( クロロホルム - メタノール )

## 無色簇状晶

## 実施例 87

7 - [ 4 - ( 4 - フェニルプロピオニル - 1 - ピペラジニル ) - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル  
 $\approx p\ 183 \sim 184^{\circ}\text{C}$  ( エタノール ) ]

無色針状晶

## 実施例 88

6 - [ 4 - ( 4 - メトキシフェニルアセチル ) - 1 - ピペラジニル ] カルボスチリル  
 $\approx p\ 224 \sim 225^{\circ}\text{C}$  ( エタノール ) ]

無色針状晶

## 実施例 89

6 - [ 4 - ( 4 - ヒドロキシフェニルアセチル ) - 1 - ピペラジニル ] カルボスチリル  
 $\approx p\ 300^{\circ}\text{C}$  以上 ( メチルホルムアミド ) ]

無色粉末状晶

## 実施例 90

5 - [ 4 - ( 4 - ニトロベンゼンイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル

含む DMF 1.0 ml 溶液を徐々に滴下する。滴下後 30 分攪拌する。多量の飽和食塩水に注ぎクロロホルムにて抽出する。飽和重曹水、次に水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを留去し、残渣の結晶をクロロホルム - エタノールで再結晶し、 $\approx p\ 238 \sim 239.5^{\circ}\text{C}$  の 6 - [ 4 - ( 3,4 - ジメトキシベンゼンイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル 3.8 g を得る。

無色粒状晶

## 元素分析

	C	H	N
計算値 (%)	66.84	6.33	10.63
実測値 (%)	66.69	6.49	10.51 $\sqrt{7-14}$

実施例 92 と同様にして前記実施例 32 - 36、41、50 ~ 61、63 ~ 91 の化合物を得る。

## 実施例 93

6 - ピペラジニル - 3,4 - ジヒドロカルボスチ

 $\approx p\ 292 \sim 294^{\circ}\text{C}$  ( 分解 )

( メタノール - クロロホルム )

無色粒状晶

## 実施例 94

5 - [ 4 - ( 4 - アミノベンゼンイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル  
 $\approx p\ 285 \sim 287^{\circ}\text{C}$  ( 分解 )

( メタノール - クロロホルム )

無色粒状晶

## 実施例 95

6 - ( 1 - ピペラジニル ) - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル - 1 奥化水素酸塩 3.5 g をジメチルホルムアミド ( 以下「 DMF 」と略す ) 4.0 ml に溶解し、炭酸水素ナトリウム 9.60 g を加え室温にて 30 分攪拌して 6 - ( 1 - ピペラジニル ) - 3,4 - ジヒドロカルボスチリルとした後、トリエチルアミン 2.34 ml を加え、室温にて攪拌下に 3,4 - ジメトキシベンゼンイルクロライド 2.9 g を

リル - 1 奥化水素酸塩 1.0 g を DMF 1.5 ml に溶解し、炭酸水素ナトリウム 2.96 g を加えて室温にて攪拌 ( 30 分 ) し、6 - ピペラジニル - 3,4 - ジヒドロカルボスチリルとし、次にトリエチルアミン 0.62 ml を加えた後、 $\approx$  - クロロベンゼンイルクロライド 5.32 ml の DMF 5 ml に溶液を徐々に滴下する。滴下後、室温にて 1 時間攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルムで抽出する。飽和炭酸水素ナトリウム、水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを留去し、残渣結晶をメタノールで再結晶し、 $\approx p\ 197 \sim 197.5^{\circ}\text{C}$  の 6 - [ 4 - ( 3 - クロロベンゼンイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル 0.4 g を得た。

無色リン片状晶

## 元素分析

	C	H	N
計算値 (%)	65.04	5.42	11.38

実測値(%) 64.99 5.35 11.45

## 実施例 9-4

6-(1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1-臭化水素酸塩3.5%をDMF40mLに懸濁し炭酸水素ナトリウム96.0gを加えて室温にて30分攪拌して6-(1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリルとした後、トリエチルアミン2.34gを加え室温にて攪拌下に4-クロルベンツイルクロライド2.5gを含むDMF1.0mL溶液を徐々に滴下する。滴下後30分攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。飽和重ソウ水、次に水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを留去し、残液の結晶をメタノールで再結晶し、mp 233~235°Cの6-[4-(4-クロルベンツイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル0.7gを得る。

## 淡黄色針状晶

## 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	69.04	6.30	13.15
実測値(%)	68.95	6.21	13.24

## 実施例 9-6

5-(1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1-臭化水素酸塩3.5%をDMF40mLに懸濁し、炭酸水素ナトリウム96.0gを加えて室温にて30分攪拌して5-(1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリルとした後、トリエチルアミン2.34gを加え室温にて攪拌下に3.5-ジクロルベンツイルクロライド3.0gを含むDMF1.0mL溶液を徐々に滴下する。滴下後40分攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。飽和重ソウ水、次に水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを留去し、残液の結晶をメタノール-クロロホルムで再結晶し、mp 255~257°Cの5-[4-(3,5-

## 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	65.04	5.42	11.38
実測値(%)	64.89	5.30	11.51

## 実施例 9-5

5-(1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル2.6g及びトリエチルアミン2.34gをDMF4.0mLに溶解し、室温にて攪拌下に4-メトキシベンツイルクロライド2.5gを含むDMF1.0mL溶液を徐々に滴下する。滴下後30分攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。飽和重ソウ水、次に水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを留去し、残液の結晶をメタノール-クロロホルムで再結晶し、mp 219~220°Cの5-[4-(4-メトキシベンツイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.1gを得る。

## 無色針状晶

5-ジクロルベンツイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.8gを得る。

## 無色針状晶

## 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	59.55	4.71	10.42
実測値(%)	59.43	4.83	10.31

## 実施例 9-7

6-(1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル2.6g及び炭酸水素ナトリウム1gをジメチルスルホキシド5.0mLに加え、氷浴下にて攪拌下に4-ブロモベンツイルクロライド3.2gを含むジメチルスルホキシド2.0mL溶液を徐々に滴下する。滴下後室温にて60分攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。飽和重ソウ水、次に水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを留去し、残液の結晶をメタノール-クロロホルムで再結晶し、mp 233~

234.5℃の6-[4-(4-ブロモベンツイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル0.8gを得る。

## 無色粒状品

## 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	57.97	4.83	10.14
実測値(%)	57.79	4.71	10.23

## 実施例 9-8

5-[1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル2.6g及びトリメチルアミン2mLをDMF40mLに加え、室温にて攪拌下に4-シアノベンツイルクロライド2.4gを含むDMF10mL溶液を徐々に滴下する。滴下後40~50℃にて30分攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。飽和重ソウ水、次に水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを留去し、残渣の結晶をメタノールークロロホルムで再結晶し、mp 235.5

~236.5℃の6-[4-(4-ニトロベンツイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル2.4gを得る。

## 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	63.15	5.30	14.73
実測値(%)	63.09	5.35	14.77

## 実施例 10-0

6-[1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル2.6g及びトリエチルアミン2.34mLをジメチルスルホキシド40mLに加え室温にて攪拌下に3,5-ジニトロベンツイルクロライド3.3gを含むジメチルスルホキシド10mL溶液を徐々に滴下する。滴下後30分攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。飽和重ソウ水、次に水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを留去し、残渣の結晶をメタノールークロロホルムで再結晶し、mp 262~264℃の

し、mp 266~269℃の5-[4-(4-シアノベンツイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.9g得る。

## 無色粒状品

## 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	70.00	5.56	15.56
実測値(%)	70.14	5.71	15.43

## 実施例 9-9

6-[1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル2.6g及びビリジン2mLをDMF40mLに加え、室温にて攪拌下に4-ニトロベンツイルクロライド2.7gを含むDMF10mL溶液を徐々に滴下する。滴下後同温度で30分攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。飽和重ソウ水、次に水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを留去し、残渣の結晶をメタノールークロロホルムで再結晶し、mp 235.5

6-[4-(3,5-ジニトロベンツイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル0.5gを得る。

## 赤褐色针状品

## 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	56.47	4.47	16.47
実測値(%)	56.34	4.61	16.35

## 実施例 10-1

6-[4-(4-ニトロベンツイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル400mgをメタノール20mLに加え、10%バラジウム-炭素50mgを触媒として室温、常圧にて還元する。水洗の吸収が終了後触媒を除去する。母液を減圧留去後残渣をシリカゲルクロマト精製後、エタノールで再結晶し、mp 244~246℃の6-[4-(4-アミノベンツイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

210回を得る。

### 淡黄色針状晶

#### 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	68.57	6.29	16.00
実測値(%)	68.70	6.18	16.14

実施例101と同様にして5-[4-(4-アミノベンジル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル・2塩酸塩・1水和物を得る。

=P 224~227℃(分解)

(メタノール-エーテル)

### 黃色粒状晶

#### 実施例 102

5-[4-(4-メトキシベンジル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル300回及び塩化メチレン7mlの混合物を0~5℃にて搅拌下に三臭化錫の塩化メチレン2

の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。粗和重ソウ水、次に水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを留去し、残渣の結晶をメタノールで再結晶し、=P 250~252℃の5-[4-(3,4-ジクロルベンジル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.2gを得る。

### 無色粉末状晶

#### 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	59.55	4.71	10.42
実測値(%)	59.38	4.82	10.34

#### 実施例 104

6-(1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル2.6g及びトリエチルアミン2.34mlをDMF4.0mlに加え、室温にて搅拌下に3,4-メチレンジオキシベンジルクロライド2.7gを含むDMF1.0ml溶液を徐々に滴下する。滴下後30分搅拌する。多量の水に注ぎクロロホルム

溶液を徐々に滴下する。滴下後回温にて30分搅拌し、約1時間かけて室温まで昇温する。多量の水に注ぎ、析出する結晶を採取する。メタノール-クロロホルムで再結晶して= P 300℃以上5-[4-(4-ヒドロキシベンジル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル150回を得る。

### 無色粒状晶

#### 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	68.38	5.98	11.97
実測値(%)	68.21	6.11	11.83

#### 実施例 103

5-(1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル2.6g及びDBU4.0mlをDMF4.0mlに加え、室温にて搅拌下に3,4-ジクロルベンジルクロライド3.0gを含むDMF1.0ml溶液を徐々に滴下する。滴下後30分搅拌する。多量

にて抽出する。粗和重ソウ水、次に水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを留去し、残渣の結晶をメタノールで再結晶し、=P 191~192.5℃の6-[4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.6gを得る。

### 無色針状晶

#### 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	66.49	5.54	11.08
実測値(%)	66.35	5.67	10.94

#### 実施例 105

5-(1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル2.6g及びトリエチルアミン2.34mlをクロロホルム5.0mlに加え、室温にて搅拌下に4-メチルベンジルクロライド2.3gを含むクロロホルム1.0ml溶液を徐々に滴下する。滴下後30分搅拌する。反応終了後更にクロロホルム

を100mL加えて多量の水に注ぎクロロホルムを分離し、クロロホルム層を飽和食塩水、次に水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを留去し、残渣の結晶をクロロホルム-エーテルで再結晶し、mp 239.5~240°Cの5-[4-(4-メチルベンジル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル950mgを得る。

#### 無色粉末状晶

##### 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	72.21	6.59	12.03
実測値(%)	72.34	6.44	11.94

#### 実施例 106

6-[1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.2g、炭酸カリウム1.17g及びDMF20mLの混合物に4-メトキシベンジルクロライド720mgを加えて80°Cにて2.5時間攪拌する。多量の飽和食塩水に注ぎ、クロロホルム

量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥しクロロホルムを留去する。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製後、メタノールで再結晶し、mp 194~196°Cの5-[4-(4-メチルベンジル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル600mgを得た。

#### 無色針状晶

##### 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	71.79	7.12	11.97
実測値(%)	71.84	7.05	11.89

#### 実施例 108

6-[1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.2g、炭酸ナトリウム1.17g及びDMF20mLの混合物に2-フェニルクロライド646mgを加えて80~100°Cにて2.5時間攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽

いて抽出する。水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥、クロロホルムを留去後、残渣をシリカゲルクロマト精製後エタノールで再結晶し、mp 196~198°Cの6-[4-(4-メチルベンジル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル950mgを得る。

#### 無色針状晶

##### 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	70.00	7.22	11.67
実測値(%)	69.91	7.15	11.71

実施例106と同様にして、前記実施例44の化合物を得る。

#### 実施例 107

5-ビペラジニル-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.0g、炭酸カリウム1.11g、2-メトキシベンジルクロライド760mg及びDMF20mLの混合物を70~80°Cにて4時間攪拌する。多

出する。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、クロロホルムを留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製後、メタノール-塩酸を用いて塩酸塩とし、メタノールで再結晶し、mp 274~276°C(分解)の6-[4-(2-フェニル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル・塩酸塩0.6gを得る。

#### 無色粉末状晶

##### 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	67.82	7.05	11.30
実測値(%)	67.85	6.93	11.39

#### 実施例 109

5-[1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.2g、炭酸水素ナトリウム1.17g及びDMF20mLの混合物に3,4-ジメトキシベンジルクロライド858mgを加えて70~80°Cにて2時間攪拌する。多量の水に注ぎクロロホ

ルムにて抽出する。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、クロロホルムを留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製後、塩酸塩とし、  
mp 270 ~ 272.5°C (分解) の 5 - [ 4 - 3,4 -ジメトキシベンジル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル・2 塩酸塩 61.0%を得る。

## 元素分析

	C	H	N
計算値 (%)	58.15	6.43	9.25
実測値 (%)	58.08	6.51	9.14

## 実施例 110

6 - ( 1 - ピペラジニル ) - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル 1.0 g、炭酸カリウム 1.11 g 及び DMP 2.0 mmol の混合物に 4 - クロロベンジルクロライド 7.80 mmol を加えて 70 ~ 80°C にて 4 時間攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、クロロホルムを留去後、残渣をシリカゲルクロマ

トグラフィーで精製後、メタノールで再結晶し、mp 298.5 ~ 300°C ( 分解 ) の 5 - [ 4 - ( 3,4 - ジクロロベンジル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル・1 塩酸塩・1 水和物 0.17 g を得る。

## 無色粒状品

## 元素分析

	C	H	N
計算値 (%)	54.00	5.44	9.45
実測値 (%)	53.73	5.57	9.29

## 実施例 112

5 - ( 1 - ピペラジニル ) - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル 1.2 g、炭酸カリウム 1.17 g、ベンゼン 50 ml の混合物に 4 - ニトロベンジルクロライド 7.89 mmol を加えて還流下 4 時間攪拌する。反応終了後ベンゼンを留去後、残渣をクロロホルムにとかし、クロロホルム層を水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、クロロホルムを留去後、残渣

トグラフィーで精製後、クロロホルム - メタノールで再結晶し、mp 190 ~ 191.5°C の 6 - [ 4 - ( 4 - クロロベンジル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル 500 mg を得る。

## 無色粒状品

## 元素分析

	C	H	N
計算値 (%)	67.51	6.23	11.81
実測値 (%)	67.31	6.17	11.85

## 実施例 111

5 - ( 1 - ピペラジニル ) - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル 1.2 g、炭酸カリウム 1.17 g 及び DMP 2.0 mmol の混合物に 3,4 - ジクロロベンジルクロライド 8.95 mmol を加えて 60 ~ 70°C にて 3 時間攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、クロロホルムを留去後、残渣をシリカゲルクロマ

トグラフィーで精製後、メタノール - 塩酸で塩酸をシリカゲルクロマトグラフィーで精製後、クロロホルム - エーテルで再結晶し、mp 268 ~ 271°C ( 分解 ) の 5 - [ 4 - ( 4 - ニトロベンジル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル 0.26 g を得る。

## 淡黄色粉末状品

## 元素分析

	C	H	N
計算値 (%)	65.57	6.01	15.30
実測値 (%)	65.43	5.89	15.42

## 実施例 113

5 - ( 1 - ピペラジニル ) - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル 1.2 g、炭酸カリウム 1.17 g、ジメチルスルホキシド 2.0 ml の混合物に 4 - アミノベンジルクロライド 6.50 mmol を加えて 80°C にて 2.5 時間攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、クロロホルムを留去後、残渣をシリカゲル

ロマトグラフィーで精製後、 $MgOH / HCl$  で塩酸塩としてメタノール-エーテルで再結晶し、 $mp\ 224 - 227^\circ C$  (分解) の 5-[4-(4-アミノベンジル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル・2塩酸塩・1水和物 0.4 g を得る。

## 黄色粒状晶

## 元素分析

	C	H	N
--	---	---	---

計算値(%) 56.20 6.60 13.11

実測値(%) 56.19 6.57 13.31

## 実験例 114

6-(1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル 1.2 g、炭酸カリウム 1.17 g、ヘキサメチルリン酸トリアミド 2.0 mmol の混合物に 4-ヒドロキシベンジルクロライド 6.5 l-mL を加えて 90℃にて 2.5 時間攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、クロロホルムを留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製後、 $MgOH / HCl$  で塩酸塩としてメタノ

-ル-水で再結晶し、 $mp\ 272 - 273^\circ C$  (分解) の 6-[4-(4-メチルベンジル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル 2 塩酸塩 0.17 g を得る。

## 無色粉末状晶

## 元素分析

	C	H	N
--	---	---	---

計算値(%) 61.91 6.63 10.32

実測値(%) 61.86 6.59 10.39

## 実験例 116

5-(1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル 1.2 g、炭酸カリウム 1.17 g、ベンゼン 5.0 mL の混合物に 4-シアノベンジルクロライド 6.88 mL を加えて 3 時間還流攪拌する。多量の飽和食塩水に注ぎクロロホルムにて抽出する。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、クロロホルムを留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製後、5-[4-(4-シアノベンジル)

トリウムで乾燥、クロロホルムを留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製後、6-[4-(4-ヒドロキシベンジル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル 0.3 g を得る。

## 元素分析

	C	H	N
--	---	---	---

計算値(%) 14.24 6.82 12.46

実測値(%) 14.33 6.74 12.37

## 実験例 115

6-(1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル 1.2 g、炭酸カリウム 1.17 g、DMF 2.0 mL の混合物に 4-メチルベンジルクロライド 6.4 l-mL を加えて 80℃にて 2.5 時間攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、クロロホルムを留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製後、 $MgOH / HCl$  で塩酸塩としてメタノ

-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル 1.05 g を得る。

## 元素分析

	C	H	N
--	---	---	---

計算値(%) 72.83 6.36 16.18

実測値(%) 72.92 6.51 16.07

## 実験例 117

6-(1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル 1.2 g、炭酸カリウム 1.17 g、DMF 2.0 mL の混合物に 3,4-メチレンジオキシベンジルクロライド 7.85 mL を加えて 80~90℃にて 3.5 時間攪拌する。多量の飽和食塩水に注ぎクロロホルムにて抽出する。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥、クロロホルムを留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製後、6-[4-(3,4-メチレンジオキシベンジル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル 0.2 g を得る。

## 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	69.04	6.30	11.51
実測値(%)	68.89	6.43	11.42

## 実施例 118

5-(1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.0gをDMF10mL及びトリエチルアミン0.85mLの混合溶液に加え、室温攪拌下に4-トルエンスルホニルクロライド1.07gのDMF5mL溶液を徐々に滴下する。さらに同温度にて30分攪拌する。多量の飽和食塩水に注ぎクロロホルムにて抽出する。水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、クロロホルムを留去する。残渣結晶をDMFで再結晶し、mp 302~304℃の5-[4-(4-トルエンスルホニル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル800mgを得る。

無色粉末状晶

## 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	62.34	5.97	10.91
実測値(%)	62.43	5.89	10.79

## 実施例 119

6-(1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.0gをDMF10mLとトリエチルアミン0.85mLの混合溶液に加え室温攪拌下にメタニスルホニルクロライド440mgのDMF5mL溶液を徐々に滴下する。さらに同温度にて30分攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、クロロホルムを留去する。残渣結晶をメタノールで再結晶し、mp 241.5~243℃の6-[4-(メタニスルホニル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル0.17gを得る。

無色粒状晶

## 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	54.37	6.15	13.59
実測値(%)	54.23	6.24	13.43

## 実施例 120

6-(1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル1g、DMF30mL、炭酸カリウム900mgの混合物にブチルプロマイド2mLを加えて80℃にて2.5時間攪拌する。多量の飽和食塩水に注ぎクロロホルムにて抽出する。水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、クロロホルムを留去する。残渣をシリカゲルクロマト精製後HCl/MnOHにて塩酸塩とし、メタノールで再結晶し、mp 279~281℃(分解)の6-(4-ブチル-1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・塩酸塩・水和物700mgを得る。

元素分析

	C	H	N
計算値(%)	61.46	7.53	12.65
実測値(%)	61.34	7.45	12.51

実施例120と同様にして前記実施例15及び39の化合物を得る。

## 実施例 121

5-(1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル1g、DMSO20mL、炭酸カリウム1.7gの混合物にエチルプロマイド450mLを加えて70~100℃にて4.5時間攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、クロロホルムを留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー精製後、HCl/MnOHにて塩酸塩とし、メタノールで再結晶し、mp 293~296℃(分解)の5-(4-エチル-1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・塩酸塩0.14gを得る。

## 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	61.01	7.46	14.24
実測値(%)	61.08	7.41	14.19

## 実施例 122

6-(1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル 1 g, DMF 1.5 ml, 炭酸カリウム 1.82 g の混合物にアリルプロマイド 500 mg を加えて室温にて2時間攪拌する。多量の水に注ぎクロロホルムにて抽出する。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、クロロホルムを留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー精製後、クロロホルム-エーテルで再結晶し、mp 175~176°Cの 6-(4-アリル-1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル 0.43 g を得る。

無色リン片状晶

## 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	70.84	7.75	15.50
実測値(%)	70.73	7.81	15.38

## 実施例 123

5-(1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル 1 g, DMF 3.0 ml, 炭酸ナトリウム 900 mg の混合物にプロパルチルプロマイド 491 mg を加えて 80°C にて 3 時間攪拌する。多量の飽和食塩水に注ぎクロロホルムにて抽出する。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、クロロホルムを留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー精製後、クロロホルムで再結晶し、mp 225~226°C の 5-[4-(2-プロピニル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル 0.1 g を得る。

淡黄色粉末状晶

## 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	71.38	7.06	15.61
実測値(%)	71.23	7.14	15.48

## 実施例 124

6-(1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル 1 g, DMF 3.0 ml, 炭酸水素ナトリウム 900 mg の混合物に 3-メチルアリルプロマイドを加えて 100°C にて 2.5 時間攪拌する。多量の飽和食塩水に注ぎクロロホルムにて抽出する。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、クロロホルムを留去する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー精製後、HCl/MnOH にて塩酸塩とし、メタノールで再結晶し、mp 242~245°C (分解) の 6-[4-(2-ブテニル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル・2 塩酸塩 0.4 g を得る。

無色リン片状晶

## 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	56.98	7.03	11.73
実測値(%)	56.92	6.72	11.77

## 実施例 125

6-[4-(3,4-ジメトキシベンツイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル 500 mg、60%油性水素化ナトリウム 70 mg を DMF 5 ml 中に混和し、室温で 1 時間攪拌ののち、塩化ベンジル 0.17 ml の DMF 5 ml 溶液を徐々に滴下し、室温で 4 時間攪拌する。反応液を多量の水に投入し有機物質をクロロホルム抽出し、クロロホルム層を水洗、脱水レクロロホルムを留去する。残留物をエタノールより再結晶して 1-ベンジル-6-[4-(3,4-ジメトキシベンツイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル・2 水和物 1.50 g を得る。

mp 131.5~132.5°C

## 黄色粉末状晶

## 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	70.43	6.52	8.50
実測値(%)	70.60	6.45	8.46

実施例125と同様にして前記実施例35の化合物を得る。

## 実施例 126

5-[4-(3,4-ジメトキシベンツイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.96g、ナトリウムアミド0.20gをDMF60ml中に混和し、室温で2時間搅拌のち、アリルクロライト0.67gを加え室温で10時間搅拌する。反応液を飽和食塩水150ml中に投入し有機物質をクロロホルム抽出し、クロロホルム層を水洗、脱水しクロロホルムを留去する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。メタノール-エーテルより再結晶して、

する。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製する。エタノールより再結晶して1-(2-プロピニル)-6-[4-(3,4-ジメトキシベンツイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル0.34gを得る。

mp 152~154°C

## 淡黄色针状晶

## 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	69.27	6.28	9.69
実測値(%)	69.36	6.39	9.57

## 実施例 128

6-アミノカルボスチリル2.5g、ビス(アミノエチル)アミン・堿化水素酸塩5.0g及びDMFの混合物を80~90°Cにて3時間搅拌する。室温まで冷却後炭酸ナトリウム8.2gを加え、80~90°Cにて4時間搅拌する。室温まで冷却し、析出晶を汎取、エタノールで洗浄、乾燥し、

1-アリル-5-[4-(3,4-ジメトキシベンツイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル・堿水和物1.76gを得る。

mp 120~122°C

## 無色粒状晶

## 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	67.57	6.53	9.46
実測値(%)	67.49	6.59	9.38

## 実施例 127

6-[4-(3,4-ジメトキシベンツイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル1.96g、50%油性水素化ナトリウム0.25gをDMF60ml中に混和し、室温で2時間搅拌のち、プロパルチルクロライト0.66gを加え室温で7時間搅拌する。反応液を飽和食塩水150ml中に投入し有機物質をクロロホルム抽出し、クロロホルム層を水洗、脱水しクロロホルムを留去

エタノール-水から再結晶して6-(1-ビペラジニル)カルボスチリル・堿化水素酸塩2.2gを得る。

mp 300°C以上

## 淡黄色针状晶

## 実施例 129

6-(1-ビペラジニル)カルボスチリル・堿化水素酸塩2gをDMF20mlに溶解し、トリエチルアミン2.34mlを加え、室温搅拌下に3,4-メチレンジオキシベンツイルクロライト1.43gのDMF2ml溶液を徐々に滴下する。滴下後、室温にて30分搅拌後、多量の水に注ぎ、析出する結晶を汎取する。乾燥後シリカゲルカラムにて精製し、クロロホルム-メタノールで再結晶し、

mp 266~267°C(分解)の6-[4-(3,4-メチレンジオキシベンツイル)-1-ビペラジニル]カルボスチリル1.9gを得る。

## 黄色粉末状晶

## 実施例 130

7-アミノ-3,4-ジヒドロカルボスチリル 2.3 g、ビス(メーブロムエチル)アミン・臭化水素酸塩 4.8 g 及びメタノール 200 mL の混合物を 8 時間、攪拌還流する。室温まで冷却後炭酸ナトリウム 7.52 g を加え、さらに 8 時間、攪拌還流する。メタノールを減圧除去し、残渣にイソプロパノールを加え、冷却し、析出晶を採取し、エタノールにて 3 回再結晶し、無色粒状晶の 7-(1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・臭化水素酸塩 1.5 g を得る。

mp 174 ~ 177 °C

## 実施例 131

7-(1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・臭化水素酸塩 8.00 g を DMF 10 mL に溶解し、トリエチルアミン 1.2 mL を加え、室温にて攪拌下でクロロベンゾイルクロライド 7.30 g の DMF 2 mL 溶液を徐々に滴下する。滴

mp 300 °C 以上

無色針状晶

## 実施例 132

8-アミノカルボスチリル 15.47 g 及びビス(メーブロモエチル)アミン・臭化水素酸塩 3.3 g を DMF に溶解し、7.0 ~ 8.0 °C にて 10 時間攪拌する。これに炭酸ナトリウム 5.1 g を加え、同温度で 7 時間攪拌する。溶液を減圧除去し、残渣にメタノールを加え結晶化すると粗結晶が得られる。これをメタノール-エーテルより再結晶して 8-(1-ビペラジニル)カルボスチリル・臭化水素酸塩 5.1 g を得る。

mp 300 °C 以上

無色鱗片状晶

## 実施例 134

8-(1-ビペラジニル)カルボスチリル 0.7 g 及び炭酸ナトリウム 0.2 g を DMF 5 mL に溶解し、室温で 5 分攪拌する。この液にトリエチ

下後室温にて 30 分攪拌後多量の水に注ぎ、析出晶を採取、水洗後乾燥してシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、クロロホルム-メタノールで再結晶して 7-[4-(4-クロロベンゾイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル 7.00 g を得る。

mp 289 ~ 291 °C

無色粉末状晶

## 実施例 132

8-アミノ-3,4-ジヒドロカルボスチリル 7.5 g 及びビス(メーブロモエチル)アミン・臭化水素酸塩 15.9 g をメタノールに溶解し、加熱還流下に 9 時間攪拌する。これに炭酸ナトリウム 2.5 g を加え、加熱還流下にさらに 8 時間攪拌する。氷水浴で 1 時間攪拌後、析出晶を採取して粗結晶を得、これをメタノール-エーテルにて再結晶して 8-(1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・臭化水素酸塩 2.4 g を得る。

ルアミン 0.4 mL を加え、2-クロロベンゾイルクロライド 0.47 g の DMF 5 mL 溶液を滴下し、室温でさらに 30 分攪拌する。反応混合物を飽和重曹水に注ぎ込み、クロロホルム抽出する。有機層を水洗し、次いで飽和食塩水で洗浄し、炭酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧除去し、エーテルを加えて結晶化する。エタノールより再結晶して 8-[4-(2-クロロベンゾイル)-1-ビペラジニル]カルボスチリル 0.24 g を得る。

mp 239 ~ 240.5 °C

無色針状晶

## 実施例 135

(4) 6-アミノ-3,4-ジヒドロカルボスチリル 9.36 g をメタノール 7.0 mL に溶解し、ジメーブロムエチルエーテル 13.5 g を加えて 10 時間攪拌還流を行う。冷後、炭酸カリウム 3.06 g を加えて 10 時間還流後、冷却し析出結晶を採取する。結晶を 4.0 mL の水に溶解し、希水酸

化ナトリウム溶液にて、弱アルカリ性とする。母液を留去し、残渣にイソラバノールを加えて析出結晶を汎取する。4.7%の6-(4-メルキリノ)-3,4-ジヒドロカルボスチリルを得る。IR及びNMRスペクトルより確認した。

## 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	67.24	6.90	12.07
実測値(%)	67.12	7.02	11.98

(d) 6-メルキリノ-3,4-ジヒドロカルボスチリル2.32g、4-メトキシベンジルアミン14.7%を封管中に入れ170~200°Cで5時間加熱する。試圧蒸餾で4-メトキシベンジルアミンを留去し、残渣物をシリカガルカラムクロマトグラフィーにより分離精製しエタノールより再結晶するとmp 196~198°C無色針状晶の6-[4-(4-メトキシベンジル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボス

を得る。

## 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	71.79	7.12	11.97
実測値(%)	71.62	7.21	11.82

実施例136と同様にして、前記実施例1、2、6、15、28~31、39、42~49、128、130、132、133の化合物を得る。

## 実施例 137

(e) 6-アミノ-3,4-ジヒドロカルボスチリル8.1%にエチレンクロロヒドリン8.2%を加えて約160°Cにて10時間後拌する。放冷後、反応液に10N-NaOH水100mLを加えて分液し、有機層をKOHで能換する。KOHを留去し、母液を減圧蒸留する。6-[ビス-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロカルボスチリル9.0%を得る。IR及びNMRスペクトルより確認した。

チリル0.35%が得られる。

## 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	71.79	7.12	11.97
実測値(%)	71.65	6.98	12.10

実施例135と同様にして前記実施例1、2、6、15、28~31、39、42~49、128、130、132、133の化合物を得る。

## 実施例 138

6-[ビス-(2-クロロエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロカルボスチリル4.5%と4-メトキシベンジルアミン8.0%、メタノール70mLの混合物を15時間攪拌還流する。冷後析出する結晶を汎取する。エタノールより再結晶して、mp 196~198°C、無色針状晶の6-[4-(4-メトキシベンジル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル8.1%

## 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	62.40	7.20	11.20
実測値(%)	62.27	7.09	11.34

(f) 6-[ビス-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3,4-ジヒドロカルボスチリル9%、4-メトキシベンジルアミン4.1%及びボリリン酸7.6%の混合物を160~170°Cにて約6時間反応させる。その後反応液を放冷し、水約500mLを滴下し溶解する。48%水酸化ナトリウムで中和し、クロロホルムで抽出する。脱溶剤リウムで脱水後、クロロホルムを留去し、エタノールより再結晶して、mp 196~198°C、無色針状晶の6-[4-(4-メトキシベンジル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル8%を得る。

## 元素分析

C

H

N

mp 238 ~ 239.5°C

計算値(%)	71.79	7.12	11.97
実測値(%)	71.91	7.01	11.86

実施例 137 と同様にして前記実施例 1、2、6、15、28~31、39、42~49、128、130、132、133 の化合物を得る。

## 実施例 138

6-アミノ-3,4-ジヒドロカルボスチリル 2.7 g、N,N-(ジ-2-ヒドロキシエチル)-3,4-ジメトキシベンズアミド 5.9 g 及び 85% リン酸 8.6 g を攪拌下 165~175°C にて 4.5 時間反応させた。放冷後水約 50 mL を滴下溶解し、48% 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出する。炭酸カリウムで脱水後、クロロホルムを廻去し、エタノール-クロロホルムで再結晶して 4.7 g の 6-[4-(3,4-ジメトキシベンツイル)-1-ピペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリルを得た。

IR 及び NMR スペクトルより確認した。

## 元素分析

C H N

計算値(%)	44.44	4.53	11.52
実測値(%)	44.32	4.61	11.43

(b) N-( $\beta$ -プロムプロピオニル)- $\alpha$ -アミノアニリン 14.0 g、ビース-( $\beta$ -プロモエーテル)アミン・1 奥素酸塩 1.8 g、メタノール 7.0 mL の混合物を 1.5 時間攪拌還流する。冷後炭酸ナトリウム 3.06 g を加えて 8 時間攪拌還流する。冷後析出する結晶を採取し、メタノールで洗浄して 5.3 g の N-( $\beta$ -プロムプロピオニル)- $\alpha$ -ピペラジニル-アニリンを得た。

IR 及び NMR スペクトルより確認した。

## 元素分析

C H N

計算値(%)	50.00	5.77	13.46
実測値(%)	49.91	5.69	13.41

## 無色粒状品

## 元素分析

C H N

計算値(%)	66.84	6.33	10.63
実測値(%)	66.95	6.23	10.51

実施例 138 と同様にして前記実施例 1、2、4~91、128、130、132、133 の化合物を得る。

## 実施例 139

(a)  $\alpha$ -アミノアニリン 7.02 g をトルエン 150 mL に溶解し、トリエチルアミン 9.12 mL を加える。次に  $\beta$ -プロムプロピオニルクロライド 11.1 g のトルエン 30 mL 溶液を攪拌下 80°C で滴下する。続いて 30 分間反応させた後着色八角形状物を除去し、水洗、乾燥、溶媒留去して油状物として N-( $\beta$ -プロムプロピオニル)- $\alpha$ -アミノ-アニリンを得る。収量 10.1 g。

(b) N-( $\beta$ -プロムプロピオニル)- $\alpha$ -ピペラジニル-アニリン 2.2 g 及び粉碎した無水塩化アルミニウム 2.8 g を二硫化炭素 5.0 mL に懸濁し、4 時間加熱還流する。反応液を氷水中に投入し、析出物を採取、水洗、エーテル洗浄ののち臭化水素酸塩としメタノール-水より再結晶して、0.9 g の 6-(1-ピペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1 奥化水素酸塩を得る。

mp 289~293°C (分解)

(メタノール-水)

## 無色針状品

## 元素分析

C H N

計算値(%)	50.00	5.77	13.46
実測値(%)	49.96	5.81	13.51

実施例 139 と同様にして前記実施例 2~91、128、130、132、133 の化合物を得る。

## 実施例 140

ジメチルホルムアミド 100mL に 3,4-ジメトキシ安息香酸 2.6g と 1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウニセン-7 1.65g をジメチルホルムアミド 100mL に加えて、外部水冷搅拌下にクロロホルムイソブチル 1.5mL を滴下する。滴下後 30 分搅拌し、これに 6-(1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル 2.3g をジメチルホルムアミド 40mL にとかした溶液を加えて、室温にて 5 時間搅拌する。反応後、溶媒を留去し残渣をクロロホルム約 300mL で抽出し、希  $\text{NaHCO}_3$  水、水、希塩酸、水で洗浄する。クロロホルムを留去後、残渣をエタノール-クロロホルムから再結晶して、mp 238~239.5°C の 6-(4-(3,4-ジメトキシベンツイル)-1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル 1.7g を得る。

## 無色粒状晶

mp 420°C を得た。

## 無色粒状晶

実施例 141 と同様にして前記実施例 62 の化合物を得る。

## 実施例 142

2-ニトロ-5-ビペラジニルケイ皮膜エチルエステル・塩酸塩 3.5g をエチルアルコール 150 mL 及び水 45mL の混合溶液に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液にて pH 中 7 としてラネニツケル触媒 2g を加え、ガラス製オートクレーブ中に入れる。水素圧 5kg/cm<sup>2</sup> を加え、80°C にて 4 時間搅拌する。水素を除いた後溶液を取り出し、触媒を歯膏状溶液を過錠乾固し、残渣にメチルアルコールを加えて結晶化させ、析出結晶を汎過する。メタノールより再結晶し、6-(1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル 1.3g を得る。

mp 224~231.5°C

## 元素分析

	C	H	N
計算値(%)	66.84	6.33	10.63
実測値(%)	66.72	6.45	10.52

実施例 140 と同様にして前記実施例 4、7~14、16~26、32~38、41、50~61、63~91 の化合物を得る。

## 実施例 143

無水酢酸 1.22mL、半胱 0.5g の混合物を 50~60°C にて 2 時間搅拌する。室温まで冷却し、5-ビペラジニル-3,4-ジヒドロカルボスチリル 1.0g を徐々に加える。反応物は固化する。ジクロロメタン 5mL を加えて室温にて 2 時間搅拌する。多量の水を加えクロロホルムにて抽出する。水洗後、無水硫酸ナトリウムで乾燥しクロロホルムを留去する。残渣をメタノールで再結晶して、mp 263~265°C の 5-(4-ホルミル-1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル

## 実施例 143

2-ニトロ-5-[4-(3,4-ジメトキシベンツイル)-1-ビペラジニル]ケイ皮膜 8.8g を DMF 8mL に溶解し、ラネニツケル触媒 1.6g を加え、パールにて水素圧 5kg/cm<sup>2</sup> を加え、80°C にて 4 時間反応する。水素を除いた後、内溶液を取り出し、触媒を除去後溶液を濃縮乾固し、残渣にメタノールを加え結晶化させる。析出結晶を汎取りし、DMF で再結晶し、さらにクロロホルム-メタノール混合溶液にて再結晶して 6-(4-(3,4-ジメトキシベンツイル)-1-ビペラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル 5.8g を得る。

mp 238~239.5°C

実施例 143 と同様にして実施例 2、4~49、64~66、73~87、90、91、130、132 の化合物を得る。

## 実施例 144

6-ビペラジニル-3,4-ジヒドロカルボスチリル・1-溴化水素酸塩1.0gをDMFに懸濁し、炭酸水素ナトリウム29.6mgを加えて室温にて搅拌(30分)し、6-ビペラジニル-3,4-ジヒドロカルボスチリルとし、次にトリエチルアミン0.62mlを加えた後、4-アセチルオキシベンゾイルクロライド60.5mgのDMF5mlに溶液を徐々に滴下する。滴下後、室温にて1時間搅拌する。多量の水に注ぎクロロホルムで抽出する。飽和炭酸水素ナトリウム、水の順に洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥する。クロロホルムを留去し、6-[4-(4-アセチルオキシベンゾイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリルを得る。

元素分析( $C_{22}H_{23}N_3O_4$ として)

	C	H	N
計算値(%)	67.16	5.89	10.68

[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ビペラジニル]アニリン5gを室温搅拌下60多硫酸5.0mlに徐々に加える。2時間反応をつづける。反応液を10N-NaOHで中和し、析出晶を採取、水洗後クロロホルム-メタノールで再結晶してmp 265-266.5°C(分解)の6-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ビペラジニル]カルボスチリル230mgを得る。

## 黄色粒状晶

元素分析( $C_{22}H_{23}N_3O_4$ として)

	C	H	N
計算値(%)	67.16	5.89	10.68
実測値(%)	67.03	5.78	10.81

実施例145と同様にして前記実施例50-53、55-63、67-72、88、89、128、133の化合物を得る。

実測値(%) 67.04 5.98 10.49

## 実施例 145

(a) p-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ビペラジニル]アニリン1.1gをベンゼン100mlに溶解し、トリエチルアミン4.56mlを加える。次に還流下p-メトキシアクリル酸クロライド3.94gのベンゼン20ml溶液を滴下する。滴下後1時間還流する。反応終了後反応液を水洗、乾燥、溶媒留去する。残渣をシリカガルカラムクロマトグラフィーで精製してN-(p-メトキシアクリロイル)-p-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ビペラジニル]アニリン1.0gを得る。

元素分析( $C_{23}H_{27}N_3O_5$ として)

	C	H	N
計算値(%)	64.92	6.40	9.88
実測値(%)	64.77	6.51	9.75

(b) N-(p-メトキシアクリロイル)-p-

## 実施例 146

6-ブロム-3,4-ジヒドロカルボスチリル5.6g、4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ビペラジン2.9g、炭酸カリウム1.8g及び鋼粉0.2gを3-メトキシプロピール6.0mlに満和し、5時間還流する。反応液を済過し、母液を減圧濃縮乾固し、残渣をメタノール-クロロホルムで抽出する。クロロホルム層を留去し、得られる残渣をプレパラティッシュシリカガル薄層クロマトグラフィーにより精製する。クロロホルム-エタノールで再結晶し、mp 238-239.5°Cの6-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル489mgを得る。

## 無色粒状晶

元素分析( $C_{22}H_{25}N_3O_4$ として)

	C	H	N
計算値(%)	66.84	6.33	10.63

実測値 (%) 66.70 6.48 10.53

実施例 146 と同様にして前記実施例 1、2、4-91、128、130、132、133の化合物を得る。

#### 実施例 147

3-[2-アミノ-5-[4-(3,4-ジメトキシベンツイル)ビペラジノ]フェニル]プロピオニ酸チロロムをクロロホルムとメタノールとの混合溶媒に溶解し、濃塩酸1滴を加え、室温にて1時間搅拌する。溶液を倒去し、エタノール-クロロホルムにて再結晶して6-[4-(3,4-ジメトキシベンツイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル500mgを得る。

=P 238~239.5°C

#### 無色粒状品

実施例 147 と同様にして前記実施例 1、2、4-49、64~66、73~87、128、130、132、133の化合物を得る。

50mgに溶解し、5%ペラジウム炭素0.5gを加え、パールにて水素圧3kg/cm<sup>2</sup>を加え、80°Cにて4時間反応させる。水素を抜いた後内溶液を取り出し触媒を除去後溶液を半量濃縮し、多量の水にあける。析出結晶を汎取し、エタノール-クロロホルムにて再結晶し、6-[4-(3,4-ジメトキシベンツイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル2.9gを得る。

=P 238~239.5°C

#### 無色粒状品

実施例 149 と同様にして前記実施例 1、2、4-49、64~66、73~87、130、132の化合物を得る。

#### 実験試験

(a) 体重8~15kgの雄雌雄性成犬にペントバルビタールのナトリウム塩を30mg/kgの割合で静脈内投与し、麻酔にかける。ヘパリンのナトリウム塩を1000U/kgの割合で静脈内投与

#### 実施例 148

3-[2-アミノアセチル]-5-[4-(3,4-ジメトキシベンツイル)ビペラジノ]フェニル]プロピオニ酸10gをジフェニルエーテル100mlに溶解し、90~100°Cにて搅拌する。8時間反応後水にあけ、析出晶を汎取する。これよりシリカゲルカラムクロマトにより分離し、メタノール-クロロホルムより再結晶して6-[4-(3,4-ジメトキシベンツイル)-1-ビペラジニル]カルボスチリルを得る。収量1.2g

=P 265~266.5°C (分解)

#### 黄色粒状品

実施例 148 と同様にして前記実施例 50~53、55~63、67~72、128、133の化合物を得る。

#### 実施例 149

2-アミノ-5-[4-(3,4-ジメトキシベンツイル)ビペラジノ]ケイ皮酸5gをDMF

後脱血致死させ、心臓をロツク液中に摘出する。右冠状動脈より洞結節動脈に向つてカニューレを挿入し、右心房をカニューレと共に摘出する。次いで予めインクトバルビタールのナトリウム塩(30mg/kg、静脈内投与)により麻酔し、ヘパリン処理(1000U/kg、静脈内投与)した体重1.8~2.7kgの雄雌雄性成犬の頸動脈から血液を、ペリスタリックポンプを介して右冠状動脈に挿入したカニューレに導き、右心房を灌流する。灌流圧は100mmHgの定圧とする。右心房の運動は静止張力2g下で、力変位換器を介して心房筋の収縮力を測定する。冠動脈血流量は電磁流量計を用いて測定する。全ての配管はインク書き記録計上に記録させる。尚この方法の詳細は千葉らにより報告されている [Japan. J. Pharmacol., 25, 433~439 (1975), Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol., 289, 315~325 (1975)].

供試化合物は、右脛状動脈に挿入したカニューレに近接して接続したゴムチューブを介して動脈内に 1.0 ~ 3.0 μL の容量で注射する。供試化合物の陽性変力作用は化合物投与前の発生張力に対する変化として表わし、また冠血流の変化は投与前からの絶対値 (ml/min) として表わす。結果を下記第 1 表に示す。

- (d) 体重 8 ~ 13 kg の雌雄雑種成犬にペントバルビタールのナトリウム塩を 3.0 mg/kg の割合で静脈内投与し、麻酔にかける。ヘバリンのナトリウム塩を 1000 U/kg の割合で静脈内投与後脱血致死させ、心臓を摘出する。標本は主に乳頭筋及び心室中隔から成り、前中隔動脈に挿入したカニューレより、供血大から導かれた血液で 100 ml/kg の定圧で灌流される。供血犬は体重 1.8 ~ 2.7 kg で、予めペントバルビタール・ナトリウム塩 3.0 mg/kg を静脈内投与して麻酔し、ヘバリン・ナトリウム塩 1000 U/kg

を静脈内投与しておく。反応電極を用い、一極の 1.5 倍の電圧 (0.5 ~ 3 V)、刺激幅 5 msec 及び刺激頻度毎分 120 回の矩形波で乳頭筋を刺激する。乳頭筋の静止張力は 1.5 t で、乳頭筋の発生張力は力変位交換器を介して測定する。前中隔動脈の血流量は電磁流量計を用いて測定する。発生張力及び血流量の記録はインク書き記録計上に記録する。尚、この方法の詳細は遠藤と橋本により既に報告されている (Am. J. Physiol., 218, 1459 ~ 1463, 1970)。

供試化合物は 1.0 ~ 3.0 μL の容量で 4 秒間で動脈内投与する。供試化合物の変力作用は化合物投与前の発生張力に対する変化として表わす。冠血流量に対する作用は投与前からの絶対値の変化 (ml/min) として表わす。結果を下記第 2 表に示す。

#### 供試化合物系

1. 6-[4-(3,4-ジメトキシベンツイル)-1-ビラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
2. 6-[4-(4-(4-メトキシベンツイル)-1-ビラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル]
3. 6-(4-アセチル-1-ビラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
4. 6-[4-(4-メトキシベンジル)-1-ビラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
5. 6-[4-(3,4,5-トリメトキシベンツイル)-1-ビラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
6. 5-[4-(3,4,5-トリメトキシベンツイル)-1-ビラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
7. 6-[4-(4-クロロベンジル)-1-ビラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
8. 6-(1-ビラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
9. 6-[4-(4-ニトロベンツイル)-1-ビラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
10. 6-[4-(4-アミノベンツイル)-1-ビラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
11. 6-[4-(3,4-メチレンジオキシベンツイル)-1-ビラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
12. 6-[4-(4-プロムベンツイル)-1-ビラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
13. 6-[4-(4-シアノベンツイル)-1-ビラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
14. 5-[4-(3,4-ジメトキシベンツイル)-1-ビラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
15. 8-メトキシ-6-[4-(3,4-ジメトキシベンツイル)-1-ビラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
16. 1-メチル-6-[4-(3,4-ジメトキシベンツイル)-1-ビラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル
17. 6-(4-フロイル-1-ビラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
18. 6-(4-ベンゼンゾイル-1-ビラジニル)-3,4-ジヒドロカルボスチリル
19. 1-ベンジル-6-[4-(3,4-ジメトキシベンツイル)-1-ビラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル・水和物
20. 6-[4-(2-フェニチル)-1-ビラ

- ジニル) - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル・  
1 塩酸塩
21. 6 - ( 4 - ホルミル - 1 - ピペラジニル ) -  
3,4 - ジヒドロカルボスチリル
22. 6 - ( 4 - エトキシカルボニルメチル - 1 -  
ピペラジニル ) - 3,4 - ジヒドロカルボスチ  
リル
23. 6 - ( 4 - エトキシカルボニル - 1 - ピペラ  
ジニル ) - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル
24. 6 - [ 4 - ( 3 - クロロベンツイル ) - 1 -  
ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチ  
リル
25. 6 - [ 4 - ( 4 - メタヌスルホニル - 1 - ピペラ  
ジニル ) - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル
26. 6 - [ 4 - ( 4 - メチルベンジル ) - 1 - ピ  
ペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチ  
リル
27. 5 - [ 4 - ( 3,4 - ジクロロベンツイル ) -  
1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボ  
スチリル・1 塩酸塩・1 水和物
28. 6 - [ 4 - ( 3,5 - ジニトロベンツイル ) -  
1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボ  
スチリル
29. 6 - ( 4 - アリル - 1 - ピペラジニル ) -  
3,4 - ジヒドロカルボスチリル
30. 5 - [ 4 - ( 2 - プロピニル ) - 1 - ピペラ  
ジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル
31. 5 - ( 4 - エチル - 1 - ピペラジニル ) -  
3,4 - ジヒドロカルボスチリル・1 塩酸塩
32. 1 - アリル - 5 - [ 4 - ( 3,4 - ジメトキシ  
ベンツイル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 -  
ジヒドロカルボスチリル・水和物
33. 1 - ( 2 - プロピニル ) - 6 - [ 4 - ( 3,4  
- ジメトキシベンツイル ) - 1 - ピペラジニ  
ル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル
34. 5 - [ 4 - ( 2 - テルエンスルホニル ) - 1  
- ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボス  
チリル
35. 6 - [ 4 - ( 4 - メチルオキシベンツイル ) -  
1 - ピペラジニル ] - カルボスチリル
36. 6 - [ 4 - ( 3 - ピリジルカルボニル ) - 1  
- ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボス  
チリル
37. 6 - [ 4 - ( 4 - メトキシフェニルアセチル )  
- 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカル  
ボスチリル・水和物
38. 6 - ( 4 - フェニルプロピオニル - 1 - ピペ  
ラジニル ) - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル
39. 8 - [ 4 - ( 3,4 - ジメトキシベンツイル )  
- 1 - ピペラジニル ] - カルボスチリル

40. 5 - [ 4 - ( 4 - ヒドロキシベンツイル ) -  
1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボ  
スチリル
41. 6 - [ 4 - ( 3,4 - ジメトキシベンツイル )  
- 1 - ピペラジニル ] - カルボスチリル
42. 6 - [ 4 - ( 3 - クロロベンツイル ) - 1 -  
ピペラジニル ] - カルボスチリル
43. 6 - [ 4 - ( 3,4 - メチレンジオキシベンツ  
イル ) - 1 - ピペラジニル ] - カルボスチリル
44. 6 - [ 4 - ( 4 - ニトロベンツイル ) - 1 -  
ピペラジニル ] - カルボスチリル
45. 6 - [ 4 - ( 4 - シノバニンジイル ) - 1 -  
ピペラジニル ] - カルボスチリル
46. 6 - ( 4 - インシジイル - 1 - ピペラジニル )  
- カルボスチリル
47. 6 - [ 4 - ( 4 - クロロベンツイル - 1 - ピ  
ペラジニル ] - カルボスチリル
48. 6 - [ 4 - ( 3,4,5 - トリメトキシベンツ  
イル - 1 - ピペラジニル ] - カルボスチリル
49. 6 - ( 4 - エトキシカルボニル - 1 - ピペラ  
ジニル ) - カルボスチリル
50. 6 - [ 4 - ( 4 - アミノバニジイル ) - 1 -  
ピペラジニル ] - カルボスチリル
51. 6 - ( 4 - ( 4 - ホルミル ) - 1 - ピペラジ  
ニル ) - カルボスチリル
52. 5 - ( 4 - ベンジル - 1 - ピペラジニル ) -  
3,4 - カルボスチリル・1 塩酸塩
53. 7 - [ 4 - ( 3,4 - メチレンジオキシベンツ  
イル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒド  
ロカルボスチリル
54. 7 - [ 4 - ( 3,4,5 - トリメトキシベンツ  
イル ) - 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロ  
カルボスチリル
55. 7 - [ 4 - ( 2 - クロロベンツイル ) - 1 -  
ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカルボスチ  
リル
56. 7 - ( 4 - フェニルプロピオニル - 1 - ピペ  
ラジニル ) - 3,4 - ジヒドロカルボスチリル
57. 7 - [ 4 - ( 3,4 - ジメトキシベンツイル )  
- 1 - ピペラジニル ] - 3,4 - ジヒドロカル  
ボスチリル
58. パバベリン(対照化合物)
59. アムリノン(対照化合物)

第 1 表

供試化合物	投与量(モル)	心房筋の収縮変化(±変化)	冠動脈血流量変化(ml/分)
1	100 n	79.6	1.2
2	100 n	100	0.8
3	300 n	96	0.8
4	100 n	25	-
5	300 n	83	1.6
6	300 n	35.7	0.8
7	100 n	8.0	-
8	100 n	5.7	0.4
9	100 n	60	1.0
10	300 n	50.0	1.2
11	100 n	46.9	1.6
12	300 n	33	1.6
13	300 n	63.2	0.6
14	300 n	65.9	1.0
15	1 μ	25	1.2
16	300 n	10.7	2.0
17	100 n	53.8	1.2

供試化合物	投与量(モル)	心房筋の収縮変化(±変化)	冠動脈血流量変化(ml/分)
18	300 n	40	1.6
19	300 n	17.9	2.0
20	500 n	18.5	0.8
21	100 n	122.2	0.4
22	1 μ	15.3	0.4
23	100 n	25.0	0.4
24	100 n	57.1	0.2
25	100 n	24.1	0.3
26	100 n	19.0	0.2
27	300 n	20.0	0.2
28	300 n	14.3	1.4
29	100 n	20.3	0.2
30	100 n	21.4	0.3
31	100 n	20.7	0.2
32	300 n	13	1.2
33	300 n	12	0.8
34	300 n	42	1.1
41	300 n	145	1.4

第 2 表

供試化合物	投与量(モル)	心室筋の収縮変化(±変化)	冠動脈血流量変化(ml/分)
29	1 μ	12.6	1
30	1 μ	11.5	0.5
31	1 μ	15	2
35	100 n	17.4	0.5
36	1 μ	44.4	1.5
37	1 μ	18.4	-
38	300 n	60.7	1
39	1 μ	27.7	2
40	1 μ	17.6	-
42	300 n	56.0	2.5
43	300 n	75.0	1
44	300 n	32.3	3

供試化合物	投与量(モル)	心室筋の収縮変化(±変化)	冠動脈血流量変化(ml/分)
45	300 *	45.5	1
46	200 *	30.0	1.5
47	1 μ	28.0	4
48	1 μ	38.3	-
49	300 *	56.7	3.5
50	100 *	15.8	0.5
51	100 *	73.3	1
53	1 μ	13.2	3.5
54	1 μ	11.5	4
55	1 μ	17.4	3.5
56	1 μ	14	3
57	1 μ	14.2	3.5
59	1 μ	30.8	-

## 調 制 剤 1

6-[4-(3,4-ジメトキシベンツイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル

5 mg

デンブン

132 mg

マグネシウムステアレート	18 g
乳糖	45 g
計	200 g

常法により1袋中、上記組成物の緩剤を製造した。

## 製剤例 2

6-[4-(4-メトキシベンゾイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル	10 g
デンプン	127 g
マグネシウムステアレート	18 g
乳糖	45 g
計	200 g

常法により1袋中、上記組成物の緩剤を製造した。

## 製剤例 3

6-[4-(4-ニトロベンゾイル)-1-ビペラジニル]-3,4-ジヒドロカルボスチリル	500 mg
ポリエチレングリコール(分子量: 4000)	0.3 g

塩化ナトリウム	0.9 g
ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート	0.4 g
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.1 g
メチル-パラベン	0.18 g
プロピル-パラベン	0.02 g
注射用蒸留水	100 ml

上記パラベン類、メタ重亜硫酸ナトリウムおよび塩化ナトリウムを搅拌しながら80℃で上記の蒸留水に溶解する。得られた溶液を40℃まで冷却し、本発明化合物、つぎにポリエチレングリコールおよびポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートをその溶液中に溶解した。次にその溶液に注射用蒸留水を加えて最終の容量に調整し、適当なフィルターパーパーを用いて試薬汎過することにより滅菌して1mlずつアンプルに分注し、注射剤を調製する。

## 製剤例 4

6-[4-(3,4-ジメトキシベンゾイル)-1-ビペラジニル]カルボスチリル	5 g
デンプン	132 g
マグネシウムステアレート	18 g
乳糖	45 g
計	200 g

常法により1袋中、上記組成物の緩剤を製造した。

(以上)

代理人弁護士三枝英二